

LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

ÉPIDÉMIOLOGIE ENQUÊTE SÉROLOGIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre FAURE

Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 24 Août 1924, à VICHY (Allier)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gaillefon, 42

—
1953

LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

EPIDEMIOLOGIE

ENQUETE SEROLOGIQUE

LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

ÉPIDÉMIOLOGIE ENQUÊTE SÉROLOGIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre FAURE

Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 24 Août 1924, à VICHY (Allier)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen.
Assesseur.

M. J. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
PIERY, CADE, PATEL, FAYRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gyriécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie.
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie.
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT.
P. RAVAUULT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL.
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTIUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSEAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAI.
SOHIER.
BERTRAND.

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie.
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique.
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique.
Hygiène.
Propédeutique chirurgicale



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacolo-
gie DREVEN.

Chimie organique et Toxi-
cologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.
Physiologie CHATONNET.
Physiologie CIER.

Parasitologie..... ROMAN.
Histologie TUSQUES.
Chimie biologique R. CREYSSSEL.
Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie médicale GALLY.
Pathologie médicale GONIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.

MM.
Obstétrique MAGNIN.
Obstétrique MATHIEU.
Anatomie pathologique GUICHARD.
Orthopédie MARION.
Anatomie LATARJET.
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFIQUE.
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie THIERS.
Médecine légale et Méde-
cine du Travail ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : GARIN ; *Assesseurs* : MM. NOEL,
JEUNE et PAUFIQUE.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A LA MISSION CATHOLIQUE DU TCHAD

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GARIN

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a reçu au laboratoire de Parasitologie et de l'enseignement que nous y avons reçu. Qu'il veuille croire à notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a manifesté à notre travail et à l'assurance de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL

Nous gardons le souvenir de son enseignement brillant et clair qui nous fit aimer l'histologie et la cytologie. Pendant toute la durée de nos études nous avons trouvé auprès de lui des conseils précieux et une affectueuse sollicitude pour laquelle nous voudrions lui exprimer notre profonde reconnaissance et notre respectueux et sincère attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUFIQUE

Nous le remercions de nous avoir si volontiers ouvert l'accès aux observations de son service pour l'étude que nous faisons et d'avoir bien voulu faire partie de notre jury. Nous l'assurons de notre réelle et profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Pendant un séjour en pédiatrie nous avons apprécié la clarté de son enseignement et son accueil toujours bienveillant. Nous l'assurons de nos vifs remerciements.

A NOTRE MAÎTRE MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC

Médecin des Hôpitaux

Alors que nous reprenions nos études médicales après une longue interruption, une année passée dans son service a été décisive pour notre formation clinique. Sa curiosité intellectuelle affinée par un esprit critique aigu, son sens artistique et sa délicatesse en font un maître profondément humain. Nous voulons lui exprimer notre gratitude pour l'amitié dont il nous a honoré et l'assurance de notre respectueuse et sincère affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONAMOUR

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Nous l'assurons de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a pris à notre travail en nous communiquant une observation et de nombreux éléments de Bibliographie.

A NOS MAÎTRES DU LABORATOIRE
DE PARASITOLOGIE ET PATHOLOGIE EXOTIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROMAN

Maître de Conférence

Nous avons apprécié la précision de ses exposés et de ses connaissances, tout autant que sa patience à notre égard lorsque nous avons recours à lui pour un diagnostic hésitant.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse et sincère gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COUDERT

Maître de Conférence

Il a su en quelques cours nous donner un fil pour nous conduire dans le labyrinthe de la Mycologie et nous faire regretter de n'avoir pas pu travailler davantage cette branche de la Parasitologie qu'il a su rendre attrayante.

Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a toujours manifesté et l'assurons de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. GARIN

Assistant

Son amour du travail et de la recherche, sa probité intellectuelle ont été pour nous, cette année, un exemple. Plus que tout autre il a guidé nos premiers pas en Parasitologie.

Qu'il voit en ce travail la preuve de notre reconnaissance et de notre amitié.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVALT

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

MONSIEUR LE DOCTEUR RICARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBATTU

MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC

MONSIEUR LE PROFESSEUR DECHAUME

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUICHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVRAT

En présentant ce travail, nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé dans son élaboration : le Docteur J.-L. Bonnet, qui a bien voulu nous communiquer de nombreux renseignements dans le service d'ophtalmologie du Professeur Bonnet ; le Docteur Rougier, qui nous a conseillé dans la rédaction de la partie ophtalmologique de notre travail ; le Docteur Gabriel, sans qui une part importante de l'enquête qui a été menée dans le service de maternité n'aurait pu s'effectuer. Nous voulons remercier également le Docteur Courtieu, auprès de qui nous avons toujours trouvé une complaisante collaboration dans le travail de laboratoire. Enfin nous tenons à remercier tout spécialement Mlle Piraud : avec une patience et un dévouement qui jamais ne se lassent elle nous a enseigné les techniques de laboratoire et ce que seule l'expérience permet d'acquérir dans un travail journalier consacré aux examens microscopiques et sérologiques.

LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

EPIDEMIOLOGIE

ENQUETE SEROLOGIQUE

INTRODUCTION

La toxoplasmose humaine, d'abord considérée comme une maladie congénitale peu fréquente, dans un cadre clinique bien défini, a vu son domaine s'étendre. Il fut montré que la maladie congénitale pouvait revêtir des tableaux très incomplets et d'autre part, qu'à tous les âges de la vie, une toxoplasmose acquise pouvait survenir avec un cortège de symptômes variés en donnant à cette maladie un aspect d'autant plus déroutant que le rôle du toxoplasme est souvent difficile à affirmer. Enfin les découvertes histologiques et la constatation habituelle de la bonne santé des mères qui donnent naissance à des enfants atteints d'encéphalopathie toxoplasmique faisait supposer qu'il existe, chez un certain nombre de sujets, des toxoplasmoses ignorées, menaçantes cependant pour une éventuelle naissance.

L'étude de la toxoplasmose fit un grand pas lorsque furent mises au point diverses réactions sérologiques qui permirent soit d'éliminer quelques syndromes cliniques du cadre de la toxoplasmose, soit au contraire d'y faire entrer certains autres. Ces recherches sérologiques commencées aux Etats-Unis se sont ensuite rapidement étendues et de partout maintenant, sont publiées des statistiques reposant sur l'utilisation des deux tests les plus employés. Il faut avouer que ces statistiques varient quelquefois selon les auteurs ou plutôt selon les techniques mises en jeu, elles sont parfois discordantes, de telle sorte que la question de la toxoplasmose humaine a paru davantage s'obscurcir que se clarifier, à mesure que s'étendaient les enquêtes basées sur des tests dont on peut parfois mettre en doute la spécificité constante. Ces difficultés ne doivent pas masquer

les progrès réels que leur utilisation a permis. Pour juger de la toxoplasmose et de ses limites, nous manquons encore du recul du temps qui permettra à mesure que se multiplieront les enquêtes et la publication d'observations précises de clarifier les obscurités et de préciser la pathologie dont est responsable le toxoplasme.

Pour notre part, nous avons voulu dans ce travail résumer l'état de nos connaissances actuelles sur l'épidémiologie de cette maladie étonnante par son ubiquité et l'étendue de son réservoir biologique. A ce sujet, notre travail devra beaucoup à des publications récentes dont la plus importante est celle de HABEGGER. Puis ayant mis au point avec notre ami J.-P. Garin une technique de fixation du complément, nous avons utilisé cette réaction dans le double but de nous faire une opinion sur la spécificité des anticorps qu'elle mettait en jeu, en même temps que sur l'importance de la toxoplasmose congénitale ou acquise. Nous publions ainsi les résultats de 900 réactions sérologiques. Ce nombre ne doit pas nous abuser, il est relativement modeste et la plupart des enquêtes que nous avons menées ne permettent que des conclusions prudentes. En particulier, cette enquête resterait privée de signification, si elle n'était comparée avec d'autres déjà publiées dans la littérature ou avec celles qui paraîtront à l'avenir.

Cette thèse est le résultat du travail d'une année au laboratoire de Parasitologie et de Pathologie Exotique de la Faculté de Lyon, elle vient quelques mois après la thèse de notre ami J.-P. Garin qui nous a invité à collaborer à son travail sur le toxoplasme et nous a inspiré cette thèse. Comment ne pas le remercier de cette année de travail commun et d'enthousiasmes partagés qui enrichissent une amitié déjà ancienne.

PREMIERE PARTIE

ÉPIDÉMIOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

LE TOXOPLASME

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

I. — LE TOXOPLASME

Tiré du grec « toxon » : arc, le nom de toxoplasme fut donné à un parasite décrit par NICOLLE et MANCEAUX en 1918, à l'Institut Pasteur de Tunis, chez un rongeur sauvage, le *Ctenodactylus gondi*. Cette découverte tardive d'un nouveau parasite fut rapidement confirmée. Dès la même année, SPLENDORE au Brésil isolait le parasite chez le lapin. Rapidement le toxoplasme fut rencontré chez le pigeon, le chien, le cobaye, puis on se rendit compte de son existence chez de nombreuses espèces animales, de telle sorte, qu'en l'espace de trente ans, vingt-quatre espèces différentes de toxoplasmes ont été décrites. Malgré ce chiffre impressionnant, on soupçonna très vite l'unicité des différentes espèces décrites chez l'animal, et dès 1913 CARINI et MACIEL réduisaient à une seule espèce « *Toxoplasma cuniculi* », « *canis* » et « *columbiae* ». Basée sur les observations morphologiques et surtout sur les critères d'inoculation et d'immunité croisée, cette unicité est actuellement à peu près totalement admise, et l'on parle pour toutes les espèces de « *Toxoplasma gondii* » du nom du rongeur chez qui, le premier, il fut découvert. C'est ce toxoplasme dont nous ne voulons que préciser rapidement ici les différents caractères, ceux-ci ayant été longuement étudiés dans la thèse récente de J.-P. Garin.

A) MORPHOLOGIE DU TOXOPLASME.

Pour en examiner la morphologie, il faut étudier le toxoplasme vivant, puis fixé et coloré.

1° Aspect du toxoplasme vivant.

Examiné au microscope ordinaire et au microscope à contraste de phase, entre lame et lamelle, dans le liquide d'ascite d'une souris, le toxoplasme est facilement reconnaissable, à l'état libre ou intra-cellulaire ; réfringent ou légèrement verdâtre, il apparaît immédiatement après la ponction d'ascite avec la forme arquée classique, ou la forme en banane, ou bien en goutte, quand il est vu de profil. Il possède une extrémité arrondie, du côté de laquelle se situe le noyau, une extrémité effilée en forme de stylet. Sa taille, qui varie d'une préparation à l'autre, se situe entre 5 et 7 μ de long sur 2 à 3 μ de large.

Au microscope à contraste de phase, on distingue bien la paroi cellulaire, légèrement épaissie aux extrémités, un mince filet longitudinal que CROSS (1947) a appelé le « cytostyle ». Le noyau ovoïde occupe le tiers du parasite, le cytoplasme homogène est réfringent.

2° Aspect du toxoplasme fixé et coloré.

Fixé et coloré au May-Grünwald-Giemsa, le toxoplasme apparaît de taille plus petite, très arqué ; le noyau coloré en rouge sombre se distingue facilement du protoplasma bleu pâle. Mais surtout on le repère très facilement dans les cellules macrophages, groupé en désordre ou en rosace. Ou bien à côté d'une cellule éclatée, on trouve un paquet de toxoplasmes encore groupés deux par deux, s'opposant par leur face plane. Il est clair que le toxoplasme vient de se diviser dans la cellule.

B) VIE DU TOXOPLASME.

La culture du toxoplasme est impossible en milieu artificiel, on ne peut entretenir une souche que sur un milieu vivant.

1° *Mobilité.*

Le toxoplasme n'est pas seulement doué de mobilité passive. Ce fait, que Garin a confirmé dans sa thèse, est facile à observer au microscope à contraste de phase. On peut percevoir des mouvements d'ondulation qui parcourent la membrane du toxoplasme, auxquels s'ajoutent des mouvements en masse. Le toxoplasme présente des périodes d'activité et de repos. Cette mobilité est la première qualité que le toxoplasme abandonne avant de se lyser.

2° *Reproduction et cycle.*

On peut envisager deux modes de reproduction du toxoplasme : la multiplication par scissiparité, la reproduction par schizogonie.

La première a lieu à l'intérieur des cellules parasitées ; on assiste d'abord à la division du noyau, puis à la division longitudinale du toxoplasme, les deux nouveaux parasites restant quelque temps accolés par leur face plane. Ainsi se fait la multiplication dans une même cellule. Les toxoplasmes mûrs vont alors sortir de la cellule, soit isolément, soit en groupe par un véritable éclatement.

La division par schizogonie est très rare. Dans la même cellule, on peut alors observer un syncytium, à plusieurs noyaux.

On a souvent soulevé l'hypothèse d'un cycle du toxoplasme. Le toxoplasme ne passerait-il pas par des formes autres encore inconnues ? La recherche d'un cycle évolutif est ancienne. Ainsi BOISSEAU et NODONOT à Brazzaville, reprenant les expériences de NICOLAU, ont cherché à mettre en évidence des formes filtrables. Ils réussirent à inoculer une toxoplasmose mortelle à deux cobayes, avec une émulsion de cerveau parasité filtré sur une bougie L2. Quoi qu'il en soit, ces expériences mériteraient d'être reprises. Le toxoplasme en effet est rarement véhiculé dans le sang, sauf en cas d'infection massive. On peut donc se demander s'il ne serait pas véhiculé sous forme filtrable, ce qui expliquerait la possibilité de contamination par les ectoparasites suceurs de sang qui en certains cas semblent avoir transmis la toxoplasmose à partir d'animaux qui étaient loin de présenter une toxoplasmose massive.

Y a-t-il un cycle du toxoplasme propre aux espèces animales

parasitées ? En 1950, BLANC, BRUNEAU et CHABEAU étudiant le problème de la transmission du toxoplasme, ont cherché une évolution sexuée dans les arthropodes hématophages types : *Rhipicephalus Sanguineus*. Ils ne peuvent cependant apporter de conclusions à ces expériences. HABEGGER (1953) dans sa thèse inspirée par BAMATTER, constate que le toxoplasme peut être trouvé dans les hématies d'oiseau. N'y aurait-il pas un cycle chez l'oiseau, qui précède la transmission du toxoplasme au mammifère ? Concluons que pour le moment rien ne permet d'affirmer d'autres formes du toxoplasme que celles que nous connaissons.

3° *Les pseudo-kystes.*

Il est encore une forme que le parasite peut revêtir en vivant dans les tissus : c'est la forme de pseudo-kyste. Il s'agit d'un véritable encapsulement du parasite qui a pénétré dans une cellule. Il se multiplie, chasse le noyau, alors que la membrane cellulaire s'épaissit, pour former une coque protectrice. A l'intérieur de cette coque de 15 à 40 μ de diamètre, le toxoplasme se multiplie parfois jusqu'à la centaine. Cette colonie doit être considérée comme une forme de résistance souvent rencontrée dans les tissus : cerveau, muscle strié, myocarde ; elle peut prendre dans ce dernier soit la forme circulaire, soit une forme ovale étirée entre les fibres myocardiques (KASS et coll., 1952).

C) CLASSIFICATION DU PARASITE.

La systématique de « *Toxoplasma gondii* » est bien difficile à préciser. Si l'on ne peut guère suivre REICHENOW qui le classerait parmi les champignons, on trouve aussi difficile, après avoir admis avec tous les parasitologues qu'il s'agit d'un *protozoaire*, d'en préciser la famille. CROSS (1947) l'a placé parmi les Flagellés. GRAIG et FAUST (1949) le rangent parmi les Sarcosporidies. BRUMPT (1950) crée pour lui la famille des toxoplasmidés.

D) ACTION PATHOGÈNE DU TOXOPLASME.

Le toxoplasme exercerait son action pathogène par l'intermédiaire d'une toxine. WEINMAN a décrit une « toxotoxine ». C'est une toxine puissante qui apparaîtrait chez les animaux infectés par le toxoplasme ; elle se trouve dans le liquide d'ascite de la souris. Il ne semble pas s'agir d'une endotoxine. Elle est remarquablement thermostable, bien que son activité soit réduite par passage de 20 minutes à l'étuve à 121°. Cette toxine jouerait un rôle dans la symptomatologie de la maladie, probablement par atteinte de l'appareil respiratoire et des centres nerveux. Sa structure chimique reste à déterminer ; on peut penser qu'il s'agit d'une protéine.

II. — LA TOXOPLASMOSE

Alors que les recherches se poursuivaient chez l'animal, il fallut attendre trente ans avant que fut établi le fait que le parasite découvert par Nicolle et Manceaux était pathogène pour l'homme. En 1937, WOLF et COWEN avaient déjà isolé chez un enfant atteint d'encéphalomyélite un parasite qu'ils rattachaient à l'*Encephalitozoon hominis*. Une suggestion de SABIN qui avait acquis une grande expérience du toxoplasme chez l'animal attira leur attention sur ce parasite, et en 1939, WOLF, COWEN et PAIGE parvenaient pour la première fois à isoler à partir de l'homme une souche de toxoplasme très virulente pour l'animal, dont ils démontrèrent, grâce aux expériences d'immunité croisée, l'identité avec le topoplasme animal. Il s'agissait d'un enfant mort d'une encéphalomyélite congénitale.

Dès lors on se souvint de l'observation de JANKU parue en 1923 à Prague, et qui serait le premier cas authentique de toxoplasmosse humaine. Il s'agissait d'un enfant de onze mois mort d'une encéphalite avec hydrocéphalie énorme, colobome de la macula avec microphthalmie ; à l'examen histologique du globe oculaire, Janku décrivait des formations arrondies de 20 à 30 μ contenant des sporocystes. En 1925 MARGARINO TORRES découvrait dans les hémisphères cérébraux d'une fillette morte

à l'âge de deux jours des nodules parasitaires qu'il considérait comme un Encephalitozoon. LEVADITI et ses collaborateurs qui étudiaient à ce moment *Toxoplasma cuniculi*, avaient pensé dès 1928 à rattacher ces observations à la toxoplasmose. Cette hypothèse fut oubliée jusqu'au jour où Wolf, Cowen et Paige en apportèrent une éclatante confirmation.

La toxoplasmose congénitale fut donc la première décrite chez l'homme. Rapidement pourtant, PINKERTON et WEINMANN (1940) décrivaient le premier cas de toxoplasmose acquise chez un malade de 22 ans, péruvien, chez qui coexistait une infection due à *Bartonella bacilliformis* ; le malade mourut en douze jours. On trouva des toxoplasmes en amas et intracellulaires dans le poumon, le foie, le cerveau et la peau. En Europe, la maladie congénitale fut décrite pour la première fois par BAMATTER en 1946 et en France en 1948 par LELONG.

Parallèlement les études biologiques permettaient par la recherche des anticorps dans le sérum, de soupçonner que la toxoplasmose était peut-être plus répandue qu'on ne le croyait. Ce fut par la méthode des anticorps neutralisants, puis par le test tinctorial et la fixation du complément que se firent ces recherches.

Actuellement, on peut distinguer toxoplasmose acquise et toxoplasmose congénitale.

1° TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE.

Elle est maintenant bien connue. Entre 1948 et 1952, on peut retrouver 198 observations de toxoplasmose congénitale (J.-P. Garin). On en distingue quatre grands types :

La forme aiguë : Encéphalomyélite aiguë avec tendance à l'hydrocéphalie rapidement progressive et fatale. Exceptionnellement forme purement intestinale.

La forme subaiguë : Avec ultérieurement aggravation ou passage à la chronicité. Dans ces formes on trouve la tétrade classique :

— Hydrocéphalie, plus rarement microcéphalie ;

— Microphthalmie, amblyopie (conséquence d'une chorioretinite maculaire pseudocolobome), strabisme, nystagmus, cataacte, signes d'uvéite antérieure, petites anomalies dans la configuration extrinsèque et intrinsèque de l'œil ;

— Calcifications cérébrales ;

— Retard du développement psychomoteur, ce dernier caractère étant très variable.

A ces quatre signes majeurs, peuvent s'ajouter trois autres signes aussi importants :

— Xanthochromie à peu près constante du L.C.R. avec hyperalbuminose massive et lymphocytose ou dissociation albumino-cytologique ;

— Des signes neurologiques (convulsions) ;

— Des altérations électroencéphalographiques.

La forme latente : Diagnostiquée par la découverte de lésions chorioretiniennes associées à des tests sérologiques positifs.

A ces trois aspects, on peut ajouter certaines *malformations congénitales*, certains cas d'enfants morts-nés ou morts précocement, pour lesquels les tests sérologiques positifs chez la mère et chez l'enfant permettent de diagnostiquer la toxoplasmose.

Dans tous les cas, ces formes s'accompagnent de réactions sérologiques positives chez la mère et l'enfant. La positivité de la réaction est d'ailleurs le plus souvent une condition du diagnostic. Il est rare en effet de rencontrer à la fois les quatre éléments de la tétrade caractéristique. En se basant sur des arguments anatomo-cliniques, SABIN a montré que la toxoplasmose était loin d'être la seule cause des chorioretinites de l'enfant nouveau-né, et de même que des calcifications cérébrales isolées ne signifient pas forcément toxoplasmose. Seule, l'association de chorioretinite et de calcification est hautement significative et neuf fois sur dix serait le signe de l'agression du toxoplasme.

Dans ces cas de toxoplasmose congénitale de l'enfant, on admet communément que la toxoplasmose de la mère est une forme asymptomatique, le plus souvent. Il peut s'agir, semble-t-il, soit d'un réveil d'une toxoplasmose chronique, à l'occasion de la grossesse, soit d'une contamination de la mère au cours

de celle-ci. Selon la date de la contamination, l'enfant peut être mort-né, ou à l'inverse développer une toxoplasmose dans les jours qui suivent sa naissance.

2° TOXOPLASMOSE ACQUISE.

Après l'observation de Pinkerton et Weinmann, deux autres cas furent publiés l'année suivante chez l'adulte par PINKERTON et HENDERSON (1941) ; la même année, SABIN avait rapporté les deux premiers cas de toxoplasmose acquise chez l'enfant.

Les cas de toxoplasmose acquise absolument certains, se basant à la fois sur la découverte du toxoplasme dans les tissus, l'inoculation et les réactions sérologiques sont rares.

Récemment, SEXTON, EYLES et DILLMANN (1953) rapportent l'observation d'une malade dont la contamination était due au maniement au laboratoire de souches de toxoplasme. Elle mourut en huit jours d'une affection exanthématique suraiguë. Ils prouvèrent la nature de l'affection en trouvant des pseudokystes dans le myocarde, alors que le dye-test, négatif avant la maladie, devenait positif au 1/16 le quatrième jour de la maladie, puis au 1/256 au huitième jour. Enfin les souris inoculées pendant la maladie à partir du liquide céphalo-rachidien et du sang de la malade, puis après la mort, à partir d'émulsions de rate, de foie et de poumon, furent toutes infectées. Les auteurs présentent cette observation comme le sixième cas certain de toxoplasmose acquise de l'adulte, retenant avant eux les observations de PINKERTON et WEINMANN (1940), de PINKERTON et HENDERSON (deux observations en 1941), de GUIMARAES (1943) et de KOSS et ses collaborateurs (1952).

A ces observations certaines de l'adulte, il faut ajouter celles de l'enfant. Plusieurs cas manifestes ont été décrits : il s'agit d'encéphalites, avec ou sans signes méningés, maladie aiguë, fébrile, bien différente de l'encéphalite congénitale ne laissant pas de séquelle.

SABIN (1941) en décrit un cas avec inoculation positive à la souris : il s'agit d'une encéphalite avec réaction lymphocytaire du L.C.R. et mort au 30^e jour de la maladie, et un autre cas qui guérit en 8 jours avec une inoculation positive sur le cobaye et négative sur la souris. On a décrit trois cas avec découverte de toxoplasmes dans le sédiment du liquide rachi-

dien ; ce sont ceux de Robinson (1947), Dubois, Chevrel et Picot (1950), Nieto (1951).

Enfin dans sa thèse, J.-P. Garin cite d'autres observations paraissant également indubitables, basées sur des inoculations et des études sérologiques répétées. Il y ajoute d'autres cas basés sur la découverte du toxoplasme dans les tissus *in vivo* ou *post mortem*, ou sur des taux d'anticorps. Il réunit ainsi 70 observations, qu'il fait suivre de 7 observations personnelles.

A la lumière de ces observations, les unes certaines, les autres moins, un tableau de la toxoplasmose humaine acquise a pu être tracé. Il contient des formes indiscutables, d'autres pour lesquelles l'étiologie toxoplasmique est moins claire, et qui restent encore des hypothèses de travail.

Les formes indiscutables groupent :

Les formes exanthématiques : ce sont les mieux connues. Tantôt forme fébrile à éruption paulo-maculaire, respectant la paume des mains et des pieds, elle peut parfaitement simuler une rickettsiose, une piqûre de tique manifestant la porte d'entrée de l'agent infectieux. Tantôt éruption noueuse ou au contraire maculovésiculaire, contenant une sérosité d'abord claire ou hémorragique, puis se couvrant de croûtes et laissant une cicatrice atrophique.

A cette éruption fébrile, s'ajoutent des adénopathies localisées à certains territoires, prédominant à la nuque, dans la région carotidienne, dans les régions sous-maxillaire, inguinale et axillaire, évoluant par poussées, les territoires étant en général successivement atteints.

Cette forme s'accompagne secondairement d'une anémie autour de 3.000.000 de globules rouges et d'une leucocytose modérée.

Bien que l'évolution puisse se faire spontanément vers la guérison, elle est le plus souvent mortelle.

Les formes encéphalo-méningées : atteignent surtout l'enfant et l'adulte jeune. Il s'agit de formes encéphalo-méningées, avec en général adénopathies généralisées. Le liquide céphalo-rachidien montre une réaction lymphocytaire qui peut être intense, atteignant 2.200, avec albuminorachie élevée. On a pu trouver des toxoplasmes dans le culot de centrifugation.

L'évolution, qui peut être mortelle, est le plus souvent bénigne.

Les formes lymphadéniques surviennent chez l'adulte jeune.

Elles réalisent le tableau de la mononucléose infectieuse ; avec son tableau d'angine fébrile et d'adénopathies s'étendant successivement à plusieurs territoires, et qui persistent pendant plusieurs mois. Comme dans la mononucléose infectieuse, on peut voir des signes pulmonaires, adénopathies hilaires ; parfois petit infiltrat d'une base ; des signes digestifs, diarrhée, anorexie, subictère ; des signes articulaires ou cutanés.

L'examen sanguin montre une leucocytose avec lymphocytose.

La biopsie ganglionnaire montre une hyperplasie du système endothélial, avec des mitoses normales et des macrophages contenant de petits corpuscules se colorant en bleu, de taille et de force variables.

En somme dans ces formes, rien ne suggérerait la toxoplasmose, si ce n'est la négativité constante de la réaction de Paul et Bunnell et de toutes les hémocultures, et au contraire la positivité croissante des tests de la toxoplasmose.

Ces formes sont essentiellement bénignes, et par là restent dans le cadre de la mononucléose infectieuse, qui semble de plus en plus un syndrome clinique d'étiologie multiple.

Les formes oculaires : elles sont bien moins connues et plus difficiles à affirmer que dans la toxoplasmose congénitale. Elles se manifestent sous forme d'uvéïte et de choriorétinite. Le toxoplasme atteint le tractus uvéal, réalisant le plus souvent des formes postérieures, parfois associées cependant à une légère descémétite. Les lésions du fond d'œil sont en foyers maculaires ou juxtamaculaires, le long des gros vaisseaux. L'œdème rétinien de voisinage est souvent intense et toujours important.

Cette forme oculaire est isolée, ou associée à une éruption généralisée, à des adénopathies ou à des signes généraux prononcés : asthénie, céphalées.

De toutes façons, ce foyer évolue très lentement, de façon torpide, avec des rechutes successives, qui ajoutent au tableau une note plus caractéristique. Nous serons amenés, dans la seconde partie de ce travail, à examiner de plus près la réalité de la toxoplasmose oculaire acquise.

A côté de ces formes, il faut signaler d'autres descriptions, dont l'avenir dira si elles doivent être définitivement classées parmi les aspects que peut présenter la toxoplasmose.

Il s'agit d'abord d'une *forme pulmonaire* qui semble bien la plus probable, à type de pneumonie ou de broncho-pneumonie, ou à forme de miliaire calcifiée rappelant l'histoplasmose. On y ajoute d'autres formes plus problématiques : *forme hépatique, forme anémique, forme synovio-articulaire.*

Les formes latentes : les toxoplasmoses congénitales du nourrisson répondent le plus souvent à des toxoplasmoses asymptomatiques chez la mère. La découverte occasionnelle du toxoplasme à l'examen histologique chez des sujets morts d'une affection sans rapports avec la toxoplasmose, pose aussi la question des toxoplasmoses latentes. A ce problème s'ajoute celui que pose la découverte d'anticorps chez les sujets sains par le dye-test ou la réaction de fixation du complément. Ces faits peuvent également évoquer l'existence de toxoplasmoses latentes. Nous étudierons plus longuement ce problème dans le chapitre suivant.

Quoiqu'il en soit, cette rapide description des formes actuellement reconnues de la toxoplasmose humaine nous trace un cadre pour une enquête systématique.

CHAPITRE II

LES MOYENS BIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC ET D'ENQUETE

Le diagnostic de toxoplasmose est un diagnostic difficile si on se base sur de purs arguments cliniques. Le plus souvent ceux-ci permettent seulement d'orienter vers le diagnostic de toxoplasmose ; il n'y a guère que l'association de chorioretinite et de calcifications cérébrales qui permettent à eux seuls un diagnostic très probable de toxoplasmose congénitale. En dehors de ces cas on doit s'adresser au laboratoire qui seul permettra un diagnostic sinon de certitude, du moins de grande probabilité. Les examens de laboratoire, toutes les fois qu'on en aura la possibilité, viseront à isoler le toxoplasme au sein des tissus lésés, par des biopsies ou des examens histopathologiques post mortem, à isoler la souche par des inoculations aux animaux de laboratoire, à déceler la présence d'anticorps par des réactions spécifiques.

Les éléments du diagnostic seront donc :

- La découverte du parasite dans les tissus ou les liquides humoraux ;
- L'inoculation ;
- Les réactions sérologiques.

Nous étudierons successivement les possibilités qu'offrent ces trois méthodes à l'étude de la toxoplasmose.

I. — RECHERCHE DU PARASITE DANS LES TISSUS ET LES LIQUIDES HUMORAUX

1° RECHERCHE DU PARASITE DANS LES COUPES ET LES FROTTIS.

La découverte du parasite dans les tissus, après coloration au May-Grünwald-Giemsa ou à l'hématéine-éosine, peut être purement fortuite chez un malade mort d'une affection d'étiologie confirmée autre que la toxoplasmose. C'est ainsi que PLAUT (1946) rapporte deux observations : un enfant de quatorze ans mort d'atrophie subaiguë du foie et un homme mort de péritonite cancéreuse chez lesquels on trouve des amas de toxoplasmes dans le myocarde, de même que KEAN et GROCOTT (1947) à l'autopsie d'un suicidé découvrent un pseudokyste dans la paroi ventriculaire. C'est encore de façon fortuite que SYVERTON et SLAVIN (1946) découvrent des toxoplasmes dans le cytoplasme des fibres musculaires sur une biopsie pratiquée chez un malade suspect de trichinose avec fièvre, diarrhée, éruption maculaire sur le tronc et une éosinophilie à 38 %

En dehors de ces cas la découverte du toxoplasme est le résultat d'une recherche souvent longue et patiente chez un malade suspect de toxoplasmose congénitale ou acquise, découverte de biopsie ou examen histo-pathologique de pièce d'autopsie.

On doit rechercher le toxoplasme dans les organes qui sont le plus souvent atteints. Pour la toxoplasmose congénitale on le recherchera d'abord dans le système nerveux et les foyers nécrotiques de la rétine. En fait tous les organes peuvent être atteints par l'infection in utero. C'est ainsi qu'en France LELONG et ses collaborateurs (1951) trouvent du toxoplasme à l'autopsie d'un nouveau-né, non seulement dans le cerveau et l'œil, mais encore dans l'hypophyse, peut être la rate et surtout les fibres cardiaques.

De plus, dans le cas particulier d'un enfant mort-né, l'examen du placenta pourra apporter des arguments décisifs en faveur du diagnostic de toxoplasmose. Nous reviendrons sur la question de la transmission placentaire de la toxoplasmose

de la mère à l'enfant. Disons ici que, à condition de les rechercher systématiquement, il est possible de trouver des toxoplasmes dans les zones d'infarctissements et de nécrose du placenta, comme ce fut le cas pour un malade de MELLGREN, ALM, KJESSLER (1952).

Dans les 77 observations de toxoplasmose acquise réunies dans la thèse de J.-P. Garin, on trouve rapportée la découverte de toxoplasmes isolés, en amas ou sous forme de pseudo-kystes : 7 fois dans le cerveau, 3 fois dans les muscles striés, 6 fois dans le myocarde, 4 fois dans la rate, 3 fois dans le poumon, 2 fois dans le foie, 1 fois dans la peau.

Signalons enfin, que, aussi souvent que possible, on a intérêt à rechercher le toxoplasme directement sur des appositions d'organe et des frottis sur lames. Cette méthode a l'avantage de ne pas déformer le toxoplasme qui est alors plus facile à identifier.

2° RECHERCHE DU PARASITE DANS LES LIQUIDES HUMORAUX ET LES PONCTIONS D'ORGANES.

Cette recherche, qui permet un diagnostic sans avoir besoin de recourir à la biopsie est donc systématiquement conduite toutes les fois qu'elle est indiquée par l'allure clinique de l'affection. C'est le L.C.R. qu'on est le plus souvent conduit à interroger. Pour cette recherche, FRANKE et HORST (1951) ont précisé certaines conditions optimales : c'est dans la période aiguë de l'affection qu'on aura le plus de chance d'observer le toxoplasme. Plutôt que de centrifuger le liquide on aura intérêt à le laisser sédimenter pour ne pas léser le toxoplasme.

La recension la plus importante de toxoplasmose acquise de l'adulte est celle de WOLLHEIM qui apporte 14 observations pour lesquelles la présence du toxoplasme fut vérifiée dans le L.C.R.

La mise en évidence du toxoplasme *dans le sang* a longtemps échoué et demeure encore l'exception ; VERLINDE et MAKSTENIEKS en 1950, l'ont isolé dans des cas de toxoplasmose congénitale ; dans les 14 observations de Wollheim le toxoplasme a été rencontré deux fois dans le sang circulant.

Plus intéressante est la mise en évidence du toxoplasme sous forme arquée ou de pseudo-kyste, dans la moelle par

ponction sternale. CALLAHAN, RUSSEL et SMITH (1946) en avaient proposé l'emploi systématique dans le diagnostic de l'affection. Or, DREXLER (1952) trouve à la ponction sternale un toxoplasme extra-cellulaire typique chez un sujet de 37 ans qui avait eu une méningite séreuse en 1946 avec rechute en 1950 et 1951. KABELITZ (1952) trouve du toxoplasme à la ponction sternale dans 4 observations, en amas de 90 à 100 parasites. La thèse de GARIN en rapporte un cas.

La *ponction ganglionnaire* permet dans un cas de FRANKE et HORSTE, de constater la présence du parasite.

Enfin la ponction et le grattage des vésicules et macules cutanées peuvent être utilisés ; c'est ainsi que dans deux cas WOLLHEIM mit en évidence le parasite au niveau de l'exanthème cutané. Nous rapporterons nous-mêmes un cas de découverte du parasite, dans la deuxième partie de cette thèse sur un frottis d'aphte.

3° CAUSES D'ERREURS.

Cette recherche directe du toxoplasme n'est pourtant pas dépourvue de difficultés. Celles-ci tiennent à l'identification du parasite. Rappelons que l'on peut confondre le parasite que nous étudions avec d'autres formes parasitaires. Ce sont d'abord l'histoplasme ou des formes leishmanie de l'agent du Kala-Azar ou de la maladie de Chagas. En fait l'histoplasme est un champignon Gram + qui ne se rencontre pas en Europe ; quant aux leishmanies, leur forme plus petite (elles ne dépassent pas 4 μ), leur noyau auquel s'ajoute un blépharoblaste d'où part le fin bâtonnet interne qui constitue le rhizoblaste, réalisent un aspect bien typique pour un observateur averti et prête difficilement à confusion. Très difficile au contraire, est le diagnostic avec l'*Encéphalitozoon* et les *Sarcosporidies*. Avec l'encéphalitozoon, Wolf et Cowen considéraient la distinction comme impossible ; cependant selon Perrin, l'encéphalitozoon a une taille plus petite, 1 à 2 μ , possède une vacuole dans son cytoplasme, il se colore en rouge vif par la méthode de Mann. Le noyau n'a pas de structure nucléaire, enfin, alors qu'à l'intérieur du pseudo-kyste le toxoplasme n'a pas de limites nettes, l'encéphalitozoon a au contraire des limites très distinctes.

Avec les sarcosporodies le diagnostic peut être plus facile. Très rares chez l'homme, ils produisent des kystes dans le muscle strié et le tissu conjonctif : ces kystes visibles à l'œil nu peuvent atteindre plusieurs millimètres, ils sont parcourus de cloisons et septa, d'une membrane limitante plus épaisse que celle du pseudokyste toxoplasmique, enfin ils n'entraînent pas de nécrose dans le tissu environnant mais seulement des lésions dégénératives. KEAN et GROCOTT concluent pourtant à l'extrême difficulté d'une distinction formelle. Les difficultés de la découverte ou de l'identification du toxoplasme mettent bien en valeur la nécessité de l'inoculation à l'animal de laboratoire qui apportera la confirmation du diagnostif.

II. — L'INOCULATION AUX ANIMAUX DE LABORATOIRE

L'inoculation fut réalisée pour la première fois en 1939 par WOLF, COWEN et PAIGE qui isolèrent la première souche humaine. Les mêmes auteurs isolèrent une souche en 1942. Depuis des souches de toxoplasme ont été isolées de différents côtés lors de toxoplasmoses congénitales ou acquises. Récemment WESTPHAL et PALM (1953) ont publié une importante mise au point sur les méthodes indirectes de diagnostic.

L'inoculation peut s'effectuer sur une grande variété d'animaux de laboratoire. Actuellement les animaux les plus utilisés sont le cobaye, le rat, la souris et le hamster. Enfin l'inoculation à l'embryon de poulet préconisée par MAC FARLANE et RUCHMAN reste une méthode peu commode en pratique courante.

1° LE MATÉRIEL D'INOCULATION.

L'inoculation se heurte à un certain nombre de difficultés dont on a déjà une idée si on se réfère au petit nombre de souches réellement isolées parmi les nombreux cas de toxoplasmoses décrites dans la littérature.

La première difficulté est sans doute liée à la fragilité du toxoplasme. FRITZ (191) insiste sur la nécessité de partir d'un

matériel d'inoculation stérile, prélevé aussitôt que possible après la mort et inoculé immédiatement. Le temps de survie du toxoplasme est, en effet, très faible. JACOBS, JONES et MELTON (1952) ont recherché pour des tissus infectés le meilleur milieu de conservation. Ces auteurs recherchent l'infectiosité de cerveaux de souris broyés et conservés en différents milieux, puis la virulence du toxoplasme conservé en divers liquides de suspension ; ils concluent que l'eau physiologique est un mauvais milieu de conservation, alors que l'addition de bouillon (néo-pertoné à 1 %) ou de sérum, diminue l'effet nocif de l'eau physiologique. Pratiquement ils ont réussi à isoler 3 ou 4 fois une souche sur souris avec des tissus infectieux expédiés par la poste en eau physiologique additionnée de 10 % de sérum et après délai de 24 à 48 heures. MANWELL et DROBECK (1951) ont pu conserver 18 jours à la glacière un cerveau de souris infecté plongé dans le lait écrémé stérilisé, alors que 5 minutes à 56° suffisent à tuer le toxoplasme.

Le matériel d'inoculation sera le plus souvent prélevé au cours d'une toxoplasmose aiguë de l'enfant ou de l'adulte. Selon la nature ou le degré de l'infection clinique on inocule après sédimentation ou centrifugation, le L.C.R., le sang ou les liquides de ponction. THIERS et GARIN ont inoculé avec succès du pus articulaire. Enfin l'inoculation peut se faire avec des fragments d'organe après intervention chirurgicale ou autopsie : surtout cerveau, œil, rate, foie, rein.

2° LES ANIMAUX INOCULÉS.

L'utilisation de telle ou telle espèce animale sur laquelle on pratiquera l'inoculation dépend elle-même de différents facteurs.

a) *Le matériel inoculé.* — WESTPHAL et PALM (1953) conseillent d'inoculer le matériel septique de préférence au rat plus résistant à l'infection microbienne, on n'obtiendra d'ailleurs qu'une infection latente.

b) *La toxoplasmose spontanée.* — On sait que le toxoplasme est une maladie spontanée de beaucoup d'animaux de laboratoire. WESTPHAL et PALM ont trouvé des toxoplasmes dans le cerveau de souris inoculées pour une lympho-granulomatose inguinale. Ce fait est d'ailleurs bien connu, de telle sorte qu'on doit toujours procéder à l'inoculation d'un lot de souris

et non pas d'un animal isolé. Cependant il reste toujours la possibilité de rencontrer un lot d'animaux ayant contracté une toxoplasmose chronique dans un même élevage au laboratoire, c'est pourquoi on peut procéder à des vérifications sérologiques avant l'inoculation et Westphal et Palm proposent d'utiliser de préférence le hamster chez qui il sera plus facile de prélever du sang pour vérification sérologique.

c) *La résistance des animaux à l'infection.* — La réceptivité des animaux à une même souche virulente est variable selon les espèces et selon chaque animal à l'intérieur d'une même espèce. L'injection d'une souche virulente à de gros animaux tels que le chat, le chien, le porc et le veau ne crée en général qu'une toxoplasmose latente. Parmi les animaux plus petits, le rat est aussi spécialement résistant (CALLOT et PUECH, 1952). Les animaux de choix sont le cobaye, la souris et le hamster.

Cependant, après l'inoculation de suspensions d'organes toxoplasmiques, la découverte chez l'animal inoculé d'un toxoplasme, dans le liquide d'ascite ou dans un frottis ou une coupe d'organe est bien loin d'être la règle. C'est pourquoi, même si l'on est parti d'une maladie aiguë, il faudra le plus souvent s'attacher à déceler sur l'animal inoculé, une toxoplasmose latente. Plusieurs méthodes vont permettre cette identification :

— *Le passage en série.* — Les passages en série sont de règle au cours de cette recherche, ce n'est souvent qu'au cours du 4^e ou 5^e passage, qu'on pourra découvrir chez l'un des animaux du lot un toxoplasme ou un pseudo-kyste, découverte sans lendemain dans les passages suivants, laissant toujours un certain coefficient d'erreur (WALENZ et WESTPHAL, 1950).

— *Les contrôles sérologiques.* — Seconde méthode indirecte, les contrôles sérologiques seront des arguments de poids en faveur de l'infectiosité du matériel inoculé. Ils doivent être précédés, avant l'inoculation, d'une vérification de la négativité du test chez l'animal qui doit être inoculé ; dans les 3 ou 4 semaines qui suivent, l'animal sera testé avec le test tinctorial et la fixation du complément. Westphal et Palm qui ont utilisé cette méthode, proposent une troisième méthode indirecte.

— *Le test hépatique du hamster (Hamsterlebertest).* — Westphal a remarqué de façon à peu près constante sur des hamsters à sérologie positive, des altérations de la cellule hépatique qui secondairement peuvent être visibles dans la rate et dans le rein. Ces altérations consistent en l'apparition dans les frottis colorés au Giemsa, de corpuscules faciles à reconnaître colorés en bleu sombre, altérations de la cellule visible au contraste de phase sur la préparation fraîche. Ces altérations de la cellule hépatique qui ne se produisent que chez le hamster sont pour Westphal un moyen de diagnostic très fidèle d'une toxoplasmose latente se développant chez cet animal.

3° LES VOIES D'INOCULATION ET D'INFESTATION.

Les voies d'inoculation varient encore selon les circonstances. Chez la souris la voie la plus simple est la voie intra-péritonéale ou intra-cérébrale, elle réalise dans ces cas une ascite ou une encéphalite.

En fait c'est surtout le matériel d'inoculation qui commande la voie d'infestation : intra-péritonéale, intra-cérébrale, voire intra-veineuse pour le matériel aseptique, sous-cutanée ou orale pour le matériel septique.

CONCLUSION.

Il faut souligner le grand intérêt que présente l'inoculation à l'animal, comme moyen indirect de diagnostic, pourvu qu'elle s'entoure de précautions suffisantes, dont les moindres ne sont pas l'inoculation à un lot suffisant d'animaux et la vérification sérologique des animaux avant l'inoculation.

En fait, cette méthode exige un laboratoire très spécialisé, elle est impropre le plus souvent, à un diagnostic rapide car elle peut rester longtemps négative. C'est dire l'intérêt des divers tests sérologiques, qui apportent une indication dont nous allons essayer de préciser la valeur.

III. — LES TESTS SEROLOGIQUES ET LEURS LIMITES

Les tests sérologiques utilisables dans la toxoplasmose sont de trois sortes :

- Test de neutralisation ;
- Test tinctorial ;
- Test de fixation du complément.

A ces trois tests s'ajoute une intra-dermo-réaction à la toxoplasmine.

A. — Le test de neutralisation.

L'immunité créée par la toxoplasmose avait déjà été constatée par LEVADITI et ses collaborateurs sur le lapin. Ils montrèrent que le lapin guéri après une inoculation périphérique devient réfractaire à une inoculation ultérieure. Cette immunité, selon eux, n'a pas de support humoral ; le sérum de lapin immunisé ne possède pas de pouvoir protecteur et ne neutralise pas l'action pathogène du toxoplasme après mélange *in vitro* à 37°, pendant quelques heures. Ils concluaient de là à une immunité entièrement cellulaire, liée à la persistance d'une réaction inflammatoire chronique.

SABIN et OLITSKY (1937) montrèrent en fait qu'il apparaît des anticorps neutralisant pendant la convalescence d'une toxoplasmose chez le Rhésus. Ces anticorps neutralisent une injection de suspension de toxoplasmes dans le cerveau ou le péritoine de la souris, ou sous la peau du lapin. Par contre, les anticorps du singe ne peuvent être mis en évidence *in vitro* où on ne constate ni lyse, ni agglutination du toxoplasme en présence de sérum immun.

LE TEST DE SABIN.

En 1937, Sabin met au point un test de neutralisation qui fut par la suite, largement utilisé. Ce test tombant maintenant

en désuétude, nous n'en indiquerons que succinctement la technique.

Le principe du test consiste à déterminer le pouvoir d'un sérum immun. capable d'inhiber ou de modifier les lésions cutanées produites normalement sur la peau d'un lapin par une suspension de toxoplasmes. La suspension utilisée est une émulsion virulente de cerveau de souris (SABIN) ou plus facilement encore l'exsudat péritonéal de souris infestée, ainsi que DESMONTS l'a pratiqué en France. L'animal utilisé est un lapin blanc dont le dos a été rasé et divisé en un certain nombre de surfaces. On inocule de façon strictement intra-dermique, d'une part la suspension virulente de toxoplasmes, inoculation témoin, d'autre part un mélange à parties égales de suspension de toxoplasmes et de sérum à tester, l'une et l'autre à des dilutions égales et croissantes. Les lésions cutanées diminuent de taille à mesure que croissent les dilutions, elles se constituent en 4 à 7 jours et le lapin meurt au dixième jour. Si les lésions produites par l'injection du mélange n'apparaissent pas ou sont plus petites que celles du témoin, le test est positif ou douteux, selon que l'action du sérum immun. se fait sentir à plus ou moins forte dilution.

A la réalisation de ce test, MAC DONALD a apporté une variante en pratiquant la neutralisation sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet dans laquelle il injecte la suspension de toxoplasme et le sérum immun.

VALEUR DU TEST.

Ce test qui fut d'abord largement employé, se heurte à des difficultés qui ont tracé des limites à son utilisation.

L'anticorps neutralisant est extrêmement labile, il disparaît à température ordinaire et n'est présent qu'à forte concentration.

L'interprétation du test est toujours difficile, car les lésions cutanées sont très variables, selon l'exsudat employé ou la sensibilité propre du lapin.

Enfin ce test, à qui Sabin n'attribue d'ailleurs, qu'une valeur qualitative (donc ne faisant pas de différence entre un individu sain porteur d'anticorps et un sujet atteint de toxoplasmose active) n'a, semble-t-il, qu'une spécificité douteuse. La

thèse de Dubois (Paris, 1950) publiant des résultats de réactions pratiquées chez 117 sujets, constatait que le nombre de réaction positives est le même chez des enfants atteints de toxoplasmose congénitale que chez des enfants sains.

Actuellement ce test pratiquement abandonné a cédé la place au Dye-test et au test de fixation du complément.

B. — Le test tinctorial (Dye-test).

Le Dye-Test, test de coloration ou test tinctorial souvent désigné, en particulier par les auteurs de langue allemande, sous le nom de réaction de SABIN-FELDMAN, fut en effet décrit par ces auteurs en 1948. Il a apporté à l'étude de la toxoplasmose un test précis et quantitatif.

PRINCIPE DE LA RÉACTION.

Sabin mit au point cette réaction en deux temps.

La première découverte fut la constatation suivante : si on met en présence les toxoplasmes d'un exsudat intra-péritonéal de souris avec un sérum humain normal (c'est-à-dire ne contenant pas d'anticorps) et une solution alcaline de bleu de méthylène, on assiste à une coloration des toxoplasmes, qu'ils soient intra ou extra-cellulaires. Au contraire, si le sérum normal est remplacé dans un autre essai par un sérum chargé d'anticorps, on constate que les toxoplasmes extra-cellulaires ont perdu leur affinité pour la solution alcaline de bleu de méthylène, alors que les parasites intra-cellulaires protégés de l'action des anticorps par la membrane cellulaire gardent leur affinité tinctoriale.

La deuxième découverte de Sabin lui permit d'utiliser ce phénomène en en faisant un test précis. Il se rendit compte en effet que l'anticorps spécifique était thermostable, résistant 30 minutes à 56° et qu'il pouvait notamment résister plusieurs jours à un envoi du sérum par la poste (donc différent de l'anticorps neutralisant). Mais dans ce cas il apparaissait qu'il ne pouvait exercer son pouvoir spécifique, qu'en présence d'un « facteur accessoire » thermolabile ne remplissant son

rôle qu'à faible dilution (1/2 environ) différent du « complètement » habituel car n'existant que dans certains sérums humains. Enfin l'emploi dans cette réaction de dilutions croissantes de sérum, donne à ce test une valeur quantitative, la réaction étant parfois positive jusqu'à des taux de 1/16.000.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction, nous devons à DESMONTS d'avoir reconnu et démontré qu'il s'agissait d'un test de lyse. Il ne s'agit pas d'autre chose que de l'action lysante d'un sérum immun dont l'activité lytique thermostable s'exerce en présence d'un « facteur accessoire ». Les toxoplasmes lysés étant alors impropres à se colorer au bleu de méthylène, le nombre des toxoplasmes colorés peut servir de test pour doser l'activité lytique du sérum.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION.

Quatre éléments sont en présence :

1° Une suspension fraîche de toxoplasmes (liquide d'ascite de souris) ;

2° Le sérum à tester préparé à des dilutions croissantes ;

3° Le facteur accessoire : sérum humain, le plus souvent prélevé sur un nourrisson et conservé à la glacière ;

4° La solution alcoolique de bleu de méthylène à pH 11.

Avant la réaction on vérifie entre lame et lamelle l'innocuité du facteur accessoire. Celui-ci mis en présence de la suspension de toxoplasmes doit permettre à 90 % des toxoplasmes extra-cellulaires de se colorer.

On procède alors à la réaction. On met en présence dans une série de tubes une quantité égale de sérum à tester en dilution croissante et de suspension de toxoplasmes. On ajoute l'indispensable facteur accessoire en quantité double. On laisse incuber une heure au bain-marie à 37°. On ajoute alors à chaque tube quelques gouttes de la solution de bleu de méthylène. On peut alors commencer la lecture. Selon SABIN le taux du test de coloration se réfère alors à la plus haute dilution du sérum qui est capable, en présence du facteur accessoire, de priver 50 % des toxoplasmes de leur affinité tinctoriale.

ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE.

Le problème de la spécificité de la réaction, que seul un recul suffisant permettra de régler de façon définitive, est cependant éclairé par un grand nombre d'enquêtes pratiquées dans différents pays.

SABIN (1950) accorde une grande valeur à cette réaction. L'expérience portait sur 43 enfants atteints de chorioretinite associée à d'autres lésions cérébrales. Il constate la concordance de ce test avec celui de la fixation du complément. Il constate cependant que l'anticorps fixant le complément apparaît plus tard et peut être absent trois ou quatre semaines après le début de l'affection, d'où l'intérêt d'utiliser conjointement les deux tests. Le taux des anticorps peut persister six à sept ans, mais il tend à diminuer de telle sorte qu'après ce laps de temps, il est difficile d'établir un diagnostic de toxoplasmose congénitale chez l'enfant.

Dans le groupe d'enfants à sérologie négative, 40 % des mères avaient un dye-test positif, et 15 % fixaient le complément. Mais dans les deux cas, les titres étaient plus faibles que dans le groupe précédent.

La conclusion de Sabin est donc que rien ne justifie le diagnostic de toxoplasmose en dehors de réactions sérologiques positives. En particulier les chorioretinites de l'enfant sont plus souvent dues à une autre cause qu'à la toxoplasmose. Seule l'association de la chorioretinite et des calcifications cérébrales possède en elle-même une valeur diagnostique (87 % sont associées à des réactions sérologiques positives).

En expérimentant sur des enfants normaux de moins de quinze ans, le même auteur constate que moins de 10 % ont des réactions positives. D'où la grande valeur de la réaction chez l'enfant.

WESTPHAL et KNUTTGEN (1950) étudient 103 réactions de malades présentant des infections variées. Ils constatent 99 réponses négatives chez des malades porteurs de maladies infectieuses, ils trouvent deux réactions douteuses (1/25), deux positives (1/400 et 1/50). Les deux réactions positives et l'une des douteuses étaient associées à *Leptospira canicola*. Les auteurs expliquent cette association par la source commune d'infection de ces malades qui est le chien.

VON ZEIPPEL et LINDER en Suède (1951) apportent une enquête portant sur 1.923 sujets. Dans 84 cas, le dye-test fut positif avec des dilutions d'au moins 1/250 ou plus élevées. Parmi ces sujets, 19 étaient cliniquement sains, les autres atteints d'affections variées. Parmi les sujets examinés figuraient 300 donneurs de sang : 37 % donnent une réaction positive au 1/10. Parmi les femmes enceintes, 49 % donnaient une réaction positive à la même dilution.

RIEGER (1952) constate sur 134 personnes une concordance entre dye-test et intradermoréaction. Il conclut à la valeur spécifique de la réaction.

MISE EN DOUTE DE LA SPÉCIFICITÉ.

Cependant l'accord sur la spécificité de la réaction est loin d'être fait, et de différents côtés apparaissent des réserves.

HEIN (1952) sur 102 malades atteints de tuberculose pulmonaire, constate que 59 (58,5 %) ont donné une réaction de Sabin-Feldman positive, ou bien une réaction de fixation de complément, ou bien les deux. De plus, 14 sérums (13,8 %) se sont montrés douteux. Ces chiffres élevés posent la question de la spécificité de la réaction. On se demande tout au moins si à défaut de la présence de toxoplasmes, elle manifeste même la présence d'anticorps toxoplasmiques. Elle pose la question des rapports de la tuberculose et de la toxoplasmose.

STROBEL (1951) étudiant 9 cas qu'il a pu suivre, a constaté à de courts intervalles, d'importantes variations du taux de la réaction.

HUMPHRIS et GRULEE (1952) sur 102 enfants trouvent 15 % de réactions positives de 0 à 4 ans, 33,5 % de 5 à 9 ans, 35 % de 10 à 15 ans ; la plupart des enfants à taux sériques élevés ne présentent aucun signe clinique de toxoplasmose. Ceci pose la question soit de toxoplasmoses asymptomatiques, soit de la non spécificité du test.

DIFFICULTÉS DU TEST.

En fait la réalisation du test se heurte à certaines difficultés qui expliquent peut-être les divergences des résultats et des interprétations.

1° *Le facteur accessoire* est la plus grande difficulté rencontrée par bien des auteurs. BRUTSAERT (1951) en Belgique et DESMONTS à Paris se sont heurtés à la grande rareté d'un facteur accessoire doué des qualités qu'exige de lui Sabin. Desmonts en particulier n'a pas pu trouver, même chez les nourrissons, un facteur accessoire qui à la dilution de 1/2 empêcha la coloration de moins de 20 % des toxoplasmes. Au laboratoire de parasitologie de Lyon, J.-P. Garin a dû interrompre l'utilisation du test faute de facteur accessoire. Cette difficulté qui fut pour nous insurmontable n'est signalée que par peu d'auteurs.

2° *Interprétation de la positivité de la réaction.* — A partir de quelle dilution du sérum peut-on considérer une réaction comme positive ?

SABIN exige une dilution de 1/256.

BEVERLEY et BEATTIE proposent avec leur technique : 1/16 jusqu'à 10 ans, 1/32 de 10 à 20 ans, 1/64 après 20 ans.

WESTPHAL et SHULTZ (1950) s'appuyant sur des résultats cliniques et expérimentaux sur l'animal, n'accordent aucune valeur spécifique au taux de 1/4 mais une valeur positive au taux de 1/50, le taux de 1/25 étant douteux.

WESTPHAL (1951) attribue ces divergences à la qualité du bleu de méthylène employé. Utilisant des colorants de dix provenances différentes, il constate que la limite de valeur clinique du test varie avec le produit employé de façon importante, de 1/12,5 à 1/400. Comparant la sensibilité du bleu qu'il avait utilisé avec celui qu'avaient utilisé Westphal et Frenkel, il constate que la limite clinique qui pour lui est de 1/25 est pour les auteurs américains de 1/100.

CONCLUSION : *Règles d'utilisation du test.*

On peut dire que le dye-test a transformé l'étude de la toxoplasmose. Il semble bien qu'il faille accorder une grande valeur à cette réaction malgré les difficultés qu'elle présente, et certains désaccords dans les résultats, dont certains semblent imputables aux techniques, et font désirer une meilleure standardisation. Les meilleurs arguments en faveur de la spécificité de la réaction sont la concordance avec la réaction de

fixation du complément, la proportionnalité du taux de positivité chez les enfants atteints de toxoplasmose congénitale et chez leur mère, les arguments quasi expérimentaux enfin du virage de la réaction chez les animaux de laboratoire inoculés avec des souches à des fins diagnostiques, et sur lesquels on peut isoler ensuite des toxoplasmes au cours de passages.

Des diverses conclusions que nous venons de rapporter, on peut tirer *les règles suivantes* :

1) A défaut de l'inoculation, il est impossible de faire un diagnostic certain de toxoplasmose congénitale sans tests sérologiques, car nombreux sont les cas d'encéphalopathies de l'enfant simulant la toxoplasmose qui n'en relèvent pas en réalité.

Il serait d'autre part prématuré de rapporter tous les cas de réactions sérologiques positives rencontrés chez l'adulte sain au cours d'une enquête systématique, à la toxoplasmose. En dehors de la découverte du toxoplasme dans les tissus, on ne peut encore trancher entre les deux hypothèses : s'agit-il d'anticorps toxoplasmiques répondant à une infection inapparente, ou bien au contraire d'anticorps inconnus largement répandus ?

2) Inversement, un dye-test positif ne veut pas dire forcément toxoplasmose maladie actuelle. On sait que la réaction peut rester positive 5 à 6 ans chez un sujet. C'est dire qu'une maladie aiguë, pour laquelle on trouve une réaction positive, ne doit pas forcément être rapportée à la toxoplasmose. Il faut alors répéter les réactions, le meilleur argument étant la montée progressive du taux des anticorps. Chez le nourrisson, elle indique qu'il ne s'agit pas seulement du passage des anticorps de la mère, chez l'adulte, qu'il ne s'agit pas d'une affection résiduelle. De toute façon, on a intérêt à associer cette recherche à celle de la fixation du complément.

C. — La réaction de fixation du complément.

Les difficultés rencontrées dans la pratique du dye-test, qui nécessite l'entretien d'une souche de toxoplasme, et la recherche d'un facteur accessoire, ont conduit à mettre au point

une autre réaction : la fixation du complément. Décrite pour la première fois en 1942 par WARREN et SABIN, la recherche d'anticorps fixant le complément avait déjà été effectuée en 1937 chez l'animal par NICOLAU et RAVELO. Ceux-ci utilisant un antigène obtenu à partir de la rate de lapin en suspension dans l'alcool méthylique, constataient un résultat positif avec le sérum de certains lapins infestés, alors que tous les témoins étaient négatifs. Les recherches entreprises chez l'homme se heurtèrent surtout aux difficultés de la préparation d'un antigène convenable.

PRÉPARATION D'UN ANTIGÈNE.

La difficulté fut surtout de trouver un antigène spécifique sans action anticomplémentaire.

WARREN et SABIN (1942) utilisant la rate de lapin qu'avaient utilisée Nicolau et Ravelo, n'obtinrent aucune fixation. Ayant successivement utilisé le cerveau, le poumon, l'exsudat péritonéal de souris sans succès, ils obtinrent un antigène à partir du cerveau de lapin. Il s'agit d'une suspension à 10 % dans une solution saline, congelée et dégelée cinq fois et centrifugée 30 minutes à 3.000 tours.

WARREN et RUSS (1948) proposèrent un antigène à partir de la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf. Mais sa préparation demande un laboratoire bien outillé. STEEN et KASS préparèrent un antigène à partir de l'exsudat péritonéal de souris. Etant donnés les effets anticomplémentaires de l'héparine, les extraits non héparinés sont centrifugés et surtout congelés et dégelés rapidement 5 à 10 fois.

WESTPHAL (1951) en une technique minutieuse, s'attache à préparer un antigène pur de tout élément étranger à partir de l'exsudat péritonéal de souris. L'exsudat péritonéal recueilli en solution citratée est centrifugé puis soumis une première fois à l'action des ultra-sons, qui désagrègent les cellules. Les débris cellulaires surnageant sont rejetés, et après centrifugation le culot contenant les toxoplasmes, est repris par le sérum physiologique et soumis à nouveau aux ultra-sons. L'extrait obtenu est dilué dans une solution à 1 % de phénol dans le sérum physiologique. Après une semaine, le liquide obtenu est

centrifugé pour éliminer les débris de toxoplames, et chauffé une nuit à 66° pour détruire les effets anti-complémentaires.

Ultérieurement WESTPHAL comparant avec BAUER (1951) les résultats obtenus avec l'antigène fabriqué à partir de l'exsudat péritonéal de souris, et celui tiré du cobaye, constate plus de réactions positives avec le premier ; ils attribuent ce fait à l'action des protéines de souris sur celles du complément provenant du cobaye. Aussi les auteurs préféreront n'utiliser que les antigènes provenant du cobaye.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION.

Les techniques de fixation varient selon les antigènes utilisés, et les auteurs en préconisent plusieurs : rapide à chaud (WARREN et SABIN), ou fixation d'une nuit à 4° (MAC DONALD).

WESTPHAL (1951) propose différentes précautions nécessaires à une bonne technique. Le complément est du sérum de cobaye, on prendra la précaution de vérifier l'absence d'anticorps, car on connaît la possibilité de toxoplasmose inapparente du cobaye. Pour éviter des fixations non spécifiques possibles à basse température, ils mélangent l'antigène et le complément au bain-marie à 37°. Le sang à traiter doit être centrifugé à la réception et le sérum séparé aussitôt, inactivé au bain-marie à 56° puis conservé à la glacière. La veille de la réaction on le met à l'étuve à 56° pendant 16 heures. La lecture de la réaction se fait selon une interprétation qui tient compte de l'hémolyse : de 0 (hémolyse totale), à ++++ (aucune hémolyse). Cliniquement, les réactions positives + chez l'adulte sans symptomatologie spéciale ne doivent être interprétées qu'avec réserve, mais les réactions ++ et +++ sont à retenir. Avec cette technique, l'auteur prétend qu'il est plus fréquent de voir un sérum positif donner une réaction négative, que l'inverse.

LES RÉSULTATS.

Les premiers résultats de WARREN et SABIN en 1942 portaient sur 63 sérums de 56 individus. 10 fixèrent le complément. Parmi ceux-ci, l'enfant toxoplasmique de Wolf, Cowen et

Paige, un enfant de huit ans avec calcifications cérébrales et convulsions, trois mères dont les enfants étaient cliniquement atteints d'encéphalite congénitale, et une mère ayant donné naissance à un monstre anencéphale.

Depuis, de nombreuses enquêtes ont été pratiquées sur des collectivités, la plupart associant la réaction avec le test de Sabin. WESTPHAL et BAUER en 1952, pour évaluer la spécificité de la réaction élaborée par Westphal, ont effectué les deux réactions sur 285 sérum. Ils ne constatent de divergences que dans 15 % des cas, encore que dans 9 % une des deux réactions ait été douteuse. On peut donc considérer 6 % de divergences véritables.

A propos du dye-test, nous avons rapporté plus haut d'autres enquêtes où les deux méthodes furent associées, avec des résultats satisfaisants.

La convergence des deux réactions est sans doute le meilleur argument en faveur d'une spécificité de la réaction, auquel viennent s'adjoindre les arguments expérimentaux. C'est le virage de la réaction chez le lapin, le hamster, le rat, le cobaye, le chat, le chien, et les poules après inoculation (Westphal).

L'anticorps fixant le complément est cependant différent de celui qui détruit l'affinité tinctoriale du toxoplasme. Ainsi que nous l'avons déjà vu, il n'apparaît que tardivement chez le nourrisson, en général 3 à 4 semaines après le début de l'affection. C'est donc un test qui associé avec le précédent peut théoriquement rendre de grands services, pour déceler une affection évolutive à début récent, ce que suggérerait l'association à un dye-test positif d'une réaction du complément négative, puis se positivant dans les semaines semaines (Sabin).

CONCLUSIONS.

Le test de fixation du complément peut donc être utilisé dans les mêmes limites d'interprétation que le dye-test, et nous renvoyons aux conclusions formulées à propos de ce dernier. Comme le conseille Sabin suivi par la plupart des auteurs, on aura intérêt à associer les deux tests pour le diagnostic, leur double positivité et l'étude de la croissance du taux des anticorps sera un précieux argument de probabilité.

De plus, il ne présente pas les mêmes difficultés de réalisation que le dye-test, et est appelé partout où la réalisation de ce dernier reste impossible.

D. — L'intra-dermo-réaction.

L'intradermo-réaction utilisée dans les maladies infectieuses ou parasitaires, lorsqu'elle possède une valeur spécifique, est un test commode qui ne nécessite que peu de matériel et de temps. C'est donc une technique de choix pour la réalisation d'une enquête épidémiologique. Rien d'étonnant donc à ce qu'on ait essayé très tôt de mettre au point un test cutané dont la positivité indiquerait l'étiologie toxoplasmique d'un syndrome clinique, ou tout au moins la présence d'anticorps toxoplasmiques, répondant à une infection ancienne comme la réaction à la tuberculine indique l'état d'allergie tuberculeuse.

C'est à FRENKEL (1948) que revient le mérite d'avoir réalisé un antigène capable d'être injecté dans la peau, antigène qu'il appela la toxoplasmine.

PRÉPARATION DE LA TOXOPLASMINE.

La préparation de l'antigène a pour point de départ l'ascite de souris. D'abord centrifugé, dans des tubes contenant de l'héparine à une concentration de 10 mgr. %, le culot est repris et étendu de 10 fois son poids de sérum salé et soumis 4 minutes aux rayons ultra-violets, qui détruisent les toxoplasmes et les autres germes. Le mélange, congelé et dégelé 5 à 10 fois, est alors dilué au 1.000^e, en ajoutant du sérum salé phénolé à 0,25 %.

On prépare un antigène témoin à partir de la rate de souris traitée comme le sédiment du liquide d'ascite. On vérifie l'inocuité de l'antigène par culture et inoculation à la souris, et au hamster. Frenkel titrait alors la solution sur le cobaye atteint de toxoplasmose chronique.

WESTPHAL et BAUER (1952) ont proposé un antigène mis dans le commerce par la *Farbwerke Hoechst*. Les lectures se font, une heure, 24 heures, 48 heures après. La réaction la plus nette est en général celle des 24 heures.

ENQUÊTES ET VALEUR DU TEST.

La littérature concernant l'intradermoréaction est bien moins importante que pour les autres tests. On s'aperçoit cependant que les résultats ont été souvent décevants.

FRENKEL avait obtenu des résultats encourageants en comparant le test à la toxoplasmine avec le test de neutralisation et celui de la déviation du complément. En particulier 75 % des tests positifs à cette dernière réaction avaient un test positif à la toxoplasmine, et 19 % un test douteux, alors que 5 % de tests de neutralisation avaient une intradermoréaction positive, et 15 % une réaction douteuse.

RIEGER (1952) accorde à la réaction une valeur spécifique après l'avoir comparé avec le dye-test. Il explique la plupart des divergences par la disparition de l'allergie cutanée avant celle des anticorps, que fait apparaître le dye-test, ainsi que par son apparition plus tardive au début d'une infection.

Dès 1949, SABIN fit des réserves sur l'utilité de ce test. Se livrant à une enquête avec FELDMAN, dans la région de Cincinnati, ils constatent que le nombre des réactions positives s'élève graduellement avec l'âge. Comparant avec le dye-test, ils observent que tous ceux qui avaient une réaction dermique positive avaient également des anticorps décelables au dye-test, mais souvent à des taux sans valeur de 1/4. Entre le taux de 1/4 au dye-test et le taux de 1/256 auquel Sabin attribue une grande importance, le test cutané ne peut faire de différence. Par contre tous les sujets à dye-test positif n'ont pas une allergie cutanée décelable. Aux yeux de Sabin, le test n'a donc que peu de valeur, il ne peut pas être utilisé à des fins de diagnostic, mais seulement pour une approximation rapide de l'étendue de l'infection dans une population, les cas positifs étant ensuite contrôlés par un dye-test.

Des résultats semblables ont été rapportés par TOLENTINO et RAZZI, FOIS et VULLO en Italie, FISHER en Angleterre ; enfin HUMPHRIES et GRULEE signalent d'importantes divergences entre le dye-test et l'intradermoréaction.

A Lyon, nous avons constaté également, au cours d'enquêtes systématiques, d'importantes divergences, rapportées dans la thèse de J.-P. Garin.

CONCLUSION.

Les différences dans les antigènes utilisés peuvent expliquer sans doute les divergences dans les résultats observés. En fait, il semble bien que l'accord se fasse actuellement sur l'impossibilité d'utiliser ce test pour un diagnostic individuel. Il peut être utile dans une enquête épidémiologique, mais il doit conduire dans ce cas à vérifier les intradermoréactions par un autre test pour leur attribuer une valeur réelle.

CHAPITRE III

EPIDEMIOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE

La toxoplasmose, qu'on peut encore considérer comme une nouvelle venue en pathologie humaine, est pourtant connue chez l'animal depuis près d'un demi-siècle. Depuis la première découverte de Nicolle et Manceaux sur le « *Cténodactylus gondi* », *Toxoplasma gondii* a été rencontré chez presque tous les mammifères et de nombreuses espèces d'oiseaux, révélant ainsi l'étendue du réservoir biologique de la toxoplasmose que l'on peut considérer comme une zoonose. L'épidémiologie de la toxoplasmose doit donc étudier ce grand réservoir biologique qu'offre à l'affection le règne animal, puis la possibilité et les moyens de transmission et de contamination d'un individu à un autre.

I. — LE RESERVOIR BIOLOGIQUE ANIMAL

L'histoire de la toxoplasmose animale commence en 1908 avec la découverte de NICOLLE et MANCEAUX. La même année, SPLENDORE découvrait au Brésil sur le lapin un parasite semblable. L'année suivante, CARINI reproduisait expérimentalement l'affection chez le pigeon et le lapin donnant une preuve expérimentale de la pathogénécité du toxoplasme. En 1910, UGO MELLO décrivait le premier cas de toxoplasmose canine en Italie, vérifiée l'année suivante par CARINI.

Dès lors la toxoplasmose parut une maladie étendue dans le règne animal tant du point de vue des espèces atteintes, que de la répartition géographique. Décrite dans toutes les parties du monde, on a l'impression qu'elle fut trouvée partout où elle fut recherchée.

Cependant on a sans doute exagéré l'étendue de la toxoplasmose dans le règne animal. Suivant en cela une remarque de SABIN, on peut observer que beaucoup de rapports dans la littérature sont basés sur de purs examens morphologiques, sans le support expérimental nécessaire à l'identification du parasite. Si on ne peut pas démontrer la pathogénécité du toxoplasme décrit en l'inoculant à une série d'animaux de laboratoire, on ne peut parler avec certitude de toxoplasmose. C'est pourquoi nous ne nous tiendrons ici qu'aux descriptions qui paraissent réunir les critères satisfaisants. Néanmoins les travaux sur la toxoplasmose animale restent très nombreux. Récemment l'importante thèse de HABEGGER inspirée par Bamatter réunit la plupart d'entre eux en une étude sur le réservoir biologique animal de la toxoplasmose et sa relation avec l'infection toxoplasmique humaine. Au cours de ce présent chapitre nous nous inspirerons souvent de ce travail.

Ayant surtout en vue l'épidémiologie de la toxoplasmose humaine, nous étudierons la toxoplasmose animale en classant les espèces selon leurs habitudes de vie qui leur permettent plus ou moins de vivre au contact de l'homme en distinguant les animaux sauvages et les animaux domestiques. En premier lieu cependant, et un peu arbitrairement, nous étudierons la toxoplasmose spontanée des animaux de laboratoire qui est surtout intéressante par ses incidences sur le diagnostic biologique de la toxoplasmose humaine.

A. — LES ANIMAUX DE LABORATOIRE.

Rappelons d'abord que la toxoplasmose fut au début, considérée comme une maladie de l'animal de laboratoire. Elle n'était connue que chez des animaux maintenus depuis un certain temps en captivité pour lesquels on soupçonna soit l'existence d'une toxoplasmose latente devenant virulente au cours d'une captivité qui diminuait la résistance de l'animal, soit la contamination d'un animal par un autre favorisée par les conditions de la captivité. Depuis la toxoplasmose a été décrite chez la plupart des animaux de laboratoire, maladie contagieuse, le plus souvent sporadique, parfois épidémique.

Passant en revue la littérature, nous rencontrons d'abord la *toxoplasmose du lapin*. Elle fut après celle du Gondi, la pre-

mière décrite. Observée pour la première fois par Splendore, elle apparut comme une maladie spontanée, souvent grave et mortelle. A Saint-Louis-du-Sénégal, BOURRET, en 1911, au cours d'une épizootie qui avait dévasté les clapiers des environs, trouve du toxoplasme chez deux lapins morts au laboratoire. En 1916, VAN SACEGHEM découvre une infection naturelle au Congo Belge ; BRUG, DEN HEYER et HAGA (1925) une épidémie aux Indes Néerlandaises. Puis la maladie fut encore décrite par KRISHNAN et CHIRANJI à Calcutta (1933), CORMIO au Brésil (1933), TRANSMONTANO et PELOURO au Portugal (1943), MAROTEL et PIERRON en France (1943).

Telle qu'elle fut décrite au Brésil, il s'agissait d'une maladie saisonnière, souvent mortelle, se manifestant par une cachexie progressive, paralysie du train postérieur et parfois ulcérations cutanées.

Récemment VIVELL et BUHN (1952) ont signalé une infection épidémique de laboratoire, ayant duré depuis le printemps 1951 jusqu'au début de 1952. L'infection qui avait également atteint des cobayes semble avoir été transmise d'un animal à l'autre par le thermomètre rectal utilisé pour prendre la température des animaux.

Au cours d'une *affection spontanée du cobaye*, CARINI et MIGLIANO décrivent, en 1916, le « *toxoplasma caviæ* » ; BARRERA et RIVA l'ont observé en 1927 au cours de recherches sur le typhus exanthématique. MOOSER décrit en 1927 une encéphalite toxoplasmique dans une série de cobayes inoculés par le Tabardillo (typhus exanthématique du Mexique). NICOLAU en 1932 trouve un toxoplasme pathogène en étudiant le virus rabgique africain sur le cobaye. MARKHAM (1937) trouve des pseudo-kystes pathogènes dans un cerveau de cobaye. Enfin la même année, SABIN et OLITSKY démontrent le pouvoir pathogène d'une souche isolée sur le cobaye pour le lapin, le cobaye, la souris, le singe et le poulet.

De ces observations on peut retenir que le cobaye peut faire une infection spontanée caractérisée surtout par des signes encéphalitiques, mais aussi fréquemment une toxoplasmose latente très gênante pour le laboratoire.

Le singe paraît assez résistant à la toxoplasmose, il ne lui est pourtant pas réfractaire. En 1923, LEVADITI et SCHOEN sur un babouin inoculé à la lymphogranulomatose inguinale, ont

trouvé des kystes renfermant un toxoplasme. Chez le chimpanzé, KOPCIOWSKA et NICOLAU ont trouvé une infection chronique à toxoplasmes.

Sur le rat blanc de laboratoire, SANGIORGI en 1914 a isolé un toxoplasme. Préface aux études sur la toxoplasmose du rat, études dont nous reparlerons plus loin.

Depuis ces descriptions, la toxoplasmose de l'animal de laboratoire est devenue une réalité avec laquelle il faut compter. La possibilité de rencontrer une toxoplasmose latente chez tous les animaux oblige à prendre les précautions sur lesquelles nous avons insisté, lorsqu'on veut pratiquer une inoculation à des fins de diagnostic.

B. — LES ANIMAUX NON DOMESTIQUES OU SAUVAGES.

Certains animaux des villes ou des campagnes, peuvent faire partie du réservoir naturel de la maladie. Ils peuvent transmettre la maladie à l'homme soit directement, soit par l'intermédiaire des animaux domestiques.

Les auteurs danois ont signalé l'importance de la contamination *du lièvre*. CHRISTIANSEN et ses collaborateurs ont autopsié 2.411 lièvres entre 1935 et 1947 ; ils ont constaté que 811 d'entre eux (8,75 %) montraient des signes de toxoplasmose. La maladie serait répandue dans tout le pays mais surtout sur l'île de Bornholm et se manifesterait de préférence en hiver. Il semble que les lièvres dans ces régions constituent un réservoir biologique important pour la maladie ; elle semble répandue dans les pays scandinaves, puisque RUBARTH en Suède méridionale à l'autopsie de lièvres morts dans les champs a trouvé du toxoplasme dans le tissu conjonctif environnant les ganglions mésentériques nécrosés.

L'importance épidémiologique *du rat* dans de nombreuses maladies parasitaires, ses habitudes de vie qui le mettent en contacts fréquents avec l'homme, ont conduit à rechercher la fréquence de la toxoplasmose chez ce rongeur. En 1943 PERRIN, BRIGHAM et PICKENS à Savannah (Géorgie) avaient trouvé que 8,7 % des rats gris de cette ville (*Rattus Norvegicus*) étaient atteints de toxoplasmose. WESTPHAL examinant les rats de la ville et du port de Hambourg constate qu'un pourcentage considérable avait un test de Sabin-Feldman positif. Don

EYLES (1952) examinant à Memphis (Tennessee) 100 rats gris de la même espèce obtient 20 réactions positives avec le test de Sabin-Feldman parmi lesquels 6 atteignent une dilution de 1/6, un 1/256 et un autre 1/4.096. 18 lots de 5 cerveaux de rats chacun furent inoculés à des cobayes, ils ont déterminé 5 infections. L'auteur conclut que dans l'ensemble 3,2 % des rats sont infestés. A noter que les rats qui ont infesté les animaux avaient un dye-test négatif ! Le rat gris peut donc être considéré comme un agent de contamination pour l'homme.

Parmi les rongeurs de nos régions il faut encore citer l'*écureuil*. COLES, dès 1914, décrit une toxoplasmose chez un *écureuil* acheté et mort à Londres ; il trouve des parasites dans le foie, le cœur et les poumons. WESTHERMANN à Bâle, rapporte HABEGGER, trouve des toxoplasmes chez un *écureuil* qu'une jeune infirmière avait trouvé mort dans les allées du jardin zoologique. Ayant assisté à un cours de Bamatter sur la toxoplasmose et la possibilité de contamination à partir des animaux, cette jeune fille ramassa l'animal et le porta à l'institut pathologique de l'université, où l'on fit cette découverte.

Trois *écureuils* ayant séjourné dans une cage où une marmotte était morte de toxoplasmose contractent à leur tour une maladie (RHODAIN et HENDRIX, 1948), ils meurent en moins de dix mois. Rhodain trouve du toxoplasme dans les frottis de rate et de foie ; des trois souches isolées, deux furent perdues, la troisième provoqua une infection bénigne sur la souris.

Signalons enfin que la toxoplasmose a été recherchée sur les *vertébrés* à sang froid. Pour le moment l'identification des parasites rencontrés à « *Toxoplasma gondii* » est incertaine et prématurée (COUTELIN et collaborateurs, 1952).

C. — LES ANIMAUX DOMESTIQUES.

Lorsqu'elle se développe sur des animaux familiers de l'homme, la toxoplasmose revêt une grande importance épidémiologique, c'est en particulier le cas du chien et du chat.

La *toxoplasmose du chien* fut très rapidement connue, dès 1910 UGO MELLO décrivait le premier cas de toxoplasmose canine. D'emblée la toxoplasmose du chien parut géographiquement très étendue. CARINI (1911) l'observe au Brésil ; YAKIMOFF (1911) à Berlin ; au Brésil encore, MIGLIANO, puis

CARINI et MACIEL (1912) ; BLANC à Tunis (1917) ; Bœz à Strasbourg (1921) ; NICOLAU et KOPCIEWSKA à Paris (1935). La maladie fut encore décrite aux Indes et au Japon.

La maladie qui semble atteindre l'animal surtout pendant la saison froide, réalise des tableaux cliniques variés. Le plus souvent il s'agit d'un état fébrile avec amaigrissement auquel peut s'associer un tableau neurologique : paraplégie du train postérieur, secousses toniques et cloniques ; on verra également des signes digestifs, gastro-entérite avec diarrhée chronique et résistante, des signes respiratoires, pneumonie, rhinite et sinusite. Une observation probante de la dissémination du toxoplasme au cours de la maladie, est celle de SJOLTE (1947) qui chez un chien mort avec un tableau de pneumonie, sans signe nerveux, découvre à l'autopsie des ulcérations de l'intestin grêle et de l'estomac, avec de nombreux nodules miliaires disséminés dans le poumon, hypertrophie et caséification des ganglions sur le trajet des territoires atteints.

La première étude épidémiologique est celle de FANKHAUSER (1950) en Suisse, qui sur 150 cas d'affection inflammatoire du S.N. central trouve dans 4 cas des foyers encéphaliques de toxoplasmes. Dans un des cas, outre la présence de toxoplasmes et de pseudo-kystes dans l'encéphale, BAMATTER en découvre dans la paroi intestinale. WESTPHAL et FINKE (1950), FRITZ (1951) ont étudié la possibilité de la transmission du toxoplasme du chien à l'homme. L'étude la plus importante est celle d'ATTEN, WESTPHAL et KAJAHN qui apportent la preuve de la transmission de l'animal à l'homme. Examinant 122 chiens, dont un grand nombre présentait des signes de toxoplasmose, les auteurs constatent un dye-test positif pour 49 d'entre eux. Ils estiment à 2 à 3 % le pourcentage des chiens infestés à Hambourg. Des recherches effectuées dans l'entourage des chiens pour lesquels le dye-test avait été positif, ont montré que 23 personnes sur 28 avaient un test positif à la toxoplasmose. Les auteurs constatent, d'après ces examens, que dans le cas d'un syndrome nerveux isolé du chien, il y a moins de tendance à la dispersion des germes infectieux que dans le cas de diarrhée profuse ; est en danger le cercle de personnes qui se trouve en contact avec un chien ayant une contamination massive.

En faveur de ce rôle épidémiologique, signalons encore

l'association fréquente, signalée par WESTPHAL et KNUTTGEN et WESTPHAL et SHULTZ, d'un dye-test positif avec des réactions positives à *Leptospira canicola*. Les auteurs ont expliqué cette association, par la source de l'infection qui est le chien.

De toutes façons, il semble bien certain, que le chien ait un rôle très important dans l'épidémiologie de la toxoplasmose ; il semble plus dangereux que les autres animaux du fait de sa familiarité avec l'homme.

La toxoplasmose du chat a été peu étudiée. La question de son rôle épidémiologique est pourtant posée. Une observation de SUM (1951) rapporte le cas d'un enfant de 6 ans, atteint de stomatite, éruption cutanée papulaire, adénopathie, avec lymphocytose à 50 %. La réaction de Paul et Bunell était négative, alors qu'il présentait un test tinctorial positif à 1/1.600, trois semaines après le début de l'éruption, à 1/6.250 cinq semaines après ; la réaction de déviation du complément était positive au 1/128. Cet enfant jouait avec un chien dont le test tinctorial était négatif et un chat présentant une conjonctivite purulente et un dye-test positif au 1/100.

Cependant les cas de toxoplasmose décrits chez le chat sont peu fréquents. OLAFSON et MONLUX (1942) ont décrit une toxoplasmose chez un chat d'un an, fébrile, dyspnéique avec de la toux, amaigrissement et volumineuse adénopathie abdominale. L'animal meurt en 11 jours ; on trouve à l'autopsie des ganglions mésentériques volumineux avec des foyers de nécrose, de petites ulcérations intestinales, des foyers nodulaires blanchâtres dans le poumon. Au microscope on trouve des toxoplasmes dans les ganglions lymphatiques et le tissu pulmonaire.

MELENEY (1945) découvre du toxoplasme sur les préparations histologiques d'un chat dont la mort était attribuée à l'histoplasmose.

En Australie, WICKHAM et CARNE (1950) trouvent chez un chat mort paralysé des pseudo-kystes dans le cerveau sans aucune réaction inflammatoire.

Etant donné le petit nombre de toxoplasmoses du chat publiées, on peut conclure que le chat est relativement résistant à la toxoplasmose. OTTEN, WESTPHAL et KAGAHN (1950) ont eu la surprise de constater à Hambourg que tous les sérums de chat qu'ils examinaient avec le test de Sabin-Feldman et à la fixation du complément étaient négatifs

Cependant la toxoplasmose du chat existe, probablement plus fréquemment chronique qu'aiguë, les observations rapportées en font foi.

Les oiseaux de basse-cour.

Le rôle des oiseaux dans l'épidémiologie de la toxoplasmose humaine soulève des problèmes importants non encore résolus : la découverte du toxoplasme chez les oiseaux, la grande dissémination géographique du parasite qui prête à penser que des animaux à grand rayon de déplacement peuvent en être les agents de dissémination, le fait enfin que les oiseaux atteints réalisent le plus souvent des formes intestinales donc contagieuses, autant de faits qui permettent de penser que les oiseaux peuvent jouer un grand rôle dans la dissémination de la toxoplasmose. Malheureusement, bien des obscurités subsistent au sujet de la toxoplasmose aviaire. Une importante recension de cette toxoplasmose aviaire parue dans la thèse de HABEGGER met bien au jour ces difficultés.

La première difficulté rencontrée est celle de l'identification du toxoplasme. Le toxoplasme aviaire est en effet plus grand que le toxoplasme rencontré en pathologie humaine, il mesure 6 à 12 μ , vit de préférence dans les lymphocytes et dans les macrophages, est rarement rencontré sous forme pseudo-kyste, excepté si ces oiseaux sont infectés avec une souche humaine. De plus, dans l'embryon de canard, le toxoplasme a été rencontré dans les globules rouges, ce fait est moins extraordinaire qu'il ne paraît, si l'on pense que le globule rouge est dans ce cas non pas un simple transporteur d'hémoglobine, mais une cellule nucléée comme les autres cellules sanguines.

On a trouvé chez de nombreuses espèces d'oiseaux des parasites qui ont été considérés comme des toxoplasmes. Il est devenu classique de rappeler à ce sujet avec WENYON que dès 1900 LAVERAN avait décrit un parasite chez l'hirondelle de Java qui était probablement un toxoplasme. En fait, l'identification de la plupart des parasites décrits comme des toxoplasmes repose sur des arguments purement morphologiques. Pour beaucoup, la question reste ouverte de la confusion possible avec des hémogregarines ou des coccidies. Pour affirmer qu'il s'agit bien du toxoplasme il faudrait avoir l'argument

de l'inoculation. On ne peut donc que suspecter la grande diffusion du toxoplasme chez l'oiseau. Pour s'en tenir à ce que nous avons de plus certains, on peut considérer que les oiseaux de basse-cour font partie du réservoir biologique de la toxoplasmose.

Le pigeon est connu depuis longtemps comme sensible à la toxoplasmose (CARINI, 1911 ; DE MELLO, 1915). Une épidémie a été signalée à Stanleyville par WIKTOR (1950). Elle atteint les lapins et les pigeons. Ceux-ci meurent en deux jours ramassés en boule, avec une diarrhée verte. En 14 jours, 80 pigeons sur 100 périrent. A l'autopsie, les parasites seront rencontrés dans tous les organes, surtout l'intestin et le foie. Le même auteur a pu isoler deux souches chez des pigeons morts d'infection spontanée.

Chez les poules et poulets, la toxoplasmose a été aussi décrite. HEPDING à Berlin (1939) a trouvé du toxoplasme dans la rétine d'une poule atteinte de rétinite et irido-cyclite avec paralysie, l'auteur crut alors avoir isolé une souche propre aux galinacés et l'appela « *Toxoplasma gallinarum* ». Depuis les expériences de Wolf, Cowen et Paige (1939), on sait que « *Toxoplasma gondii* » est très bien cultivé dans la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf et que l'embryon de poulet est très réceptif au toxoplasme. Récemment FANKHAUSER a trouvé des toxoplasmes intra et extra-cellulaires et des pseudo-kystes chez une poule morte avec des signes nerveux.

Le même auteur décrit également le premier cas de toxoplasmose spontanée du *canard*. L'animal avait une démarche saccadée, traînant la patte, avec déviation latérale du corps. Dans les coupes on trouve des pseudo-kystes au milieu du tissu cérébral sans aucune réaction inflammatoire, principalement dans la zone superficielle du cerveau.

Parmi les *autres animaux domestiques*, on a encore signalé récemment des cas de toxoplasmose chez les porcs (FARREL et collaborateurs, 1952). « *Toxoplasma gondii* » fut découvert chez huit animaux malades et identifié comme tel par des inoculations au porc, au chien et à la souris et par des réactions sérologiques, semblables à celles de la toxoplasmose canine et humaine. Selon THALAMER, 14 % des bovins de l'école vétérinaire de Vienne serait atteint de toxoplasmose.

Chez les moutons, le parasite a été décrit aux U.S.A. par OLAFSON et MONLUX (1942) et en Australie par WICKAM et CARNE (1950). Il y a là une source d'infection possible pour l'homme, il est encore trop tôt pour se rendre compte de son importance épidémiologique.

II. — LE PROBLEME DE LA TRANSMISSION DE LA TOXOPLASMOSE

La toxoplasmose est une maladie contagieuse, parfois épidémique chez l'animal, le lapin en particulier ; elle est le plus souvent sporadique. Chez l'homme, on n'a jamais signalé d'épidémie.

Nous étudierons successivement les modes de transmission d'un individu à un autre et le cas particulier de la transmission de la mère à l'enfant expliquant la possibilité de toxoplasmose congénitale qui est la forme la mieux connue en pathologie humaine. Dans les deux cas, nos connaissances commencent à se préciser, se basant sur des arguments tant expérimentaux que cliniques.

A. — Transmission d'un individu à un autre.

On doit envisager deux modes de transmission :

- La transmission par vecteur ;
- La contamination directe et indirecte.

1° LES VECTEURS.

Une épizootie survenant en 1911 à Saint-Louis-du-Sénégal avait dévasté les clapiers de la région. Deux lapins vivant au laboratoire depuis plus de 6 mois moururent. A leur autopsie BOURRET découvrit du toxoplasme. Dès lors deux hypothèses s'imposèrent : une affection spontanée à allure lente ou inter-

vention d'un insecte piqueur à assez grand déplacement. Une constatation de VAN SACEGHEM (1916) posa à nouveau la question de l'intervention de vecteurs. Cet auteur observa une infection naturelle à « *Toxoplasma cuniculi* » que seuls avaient contractée des lapins qui se trouvaient dans une caisse disposée sur 4 piquets à 0 m. 20 du sol, alors que tous les lapins placés dans des cages à 1 m. du sol étaient restés indemnes. L'auteur conclut que si un insecte transportait l'infection, ce n'était pas un insecte ailé.

On connaît maintenant un certain nombre d'insectes capables de transporter la toxoplasmose.

Au premier rang viennent les *tiques*. A l'Institut Pasteur de Tunis, BLANC fut amené à suspecter le rôle de ces arthropodes comme vecteurs en découvrant des toxoplasmes chez un des 2 chiens qu'il avait inoculés avec un broyat de tiques. Son intention était d'inoculer une leishmaniose à partir d'un premier chien A, atteint de kala-azar expérimental. Ne trouvant des toxoplasmes que sur un seul chien inoculé B, alors que l'autre bête C de même que le chien A en étaient indemnes, l'auteur conclut soit à une toxoplasmose latente préexistant chez le chien B, soit à une transmission par le broyat de tiques injectées. Il considérait que les Gondi gardés dans une pièce voisine étaient le réservoir de virus. Il rapprochait alors cette observation de celle de YAKIMOFF (1911) en Allemagne. Celui-ci avait trouvé des toxoplasmes chez un chien venant lui aussi de l'Institut Pasteur de Tunis où il avait niché au voisinage des Gondi. Le fait que le « *Rhipicephalus sanguineus* » parasite les 3 espèces animales atteintes par la toxoplasmose, lapin, chien et Gondi corroborait cette hypothèse.

Les preuves de la transmission de la toxoplasmose par les tiques sont maintenant certaines ; 2 observations de PINKERTON et HENDERSON (1941) sont assez probantes. Il s'agit de deux femmes atteintes de toxoplasmose certaine à forme éruptive, vérifiée par la découverte de toxoplasmes dans les tissus et l'inoculation au cobaye et à la souris. Dans les deux cas on retrouvait dans les antécédents immédiats une piqûre de tiques. Deux autres observations apportent à celles-ci une confirmation de quasi-certitude : observations de GIROUD et GRJEBINE (1951) et GIROUD, JADIN et REIZES (1951). Il s'agit d'une fièvre exanthématique bénigne avec piqûre de tiques ayant laissé une escharre chez deux individus de Brazzaville.

Pour l'un la déviation du complément est positive ++++ au 1/64 et au 1/128. Le dye-test est positif à 1/5.160, pour l'autre le dye-test est positif au même taux et la déviation du complément positive ++++ au 1/128 et une + au 1/256. Enfin le sang inoculé au cobaye a permis d'isoler une souche de toxoplasme. Les tiques du chien appartenant au premier malade furent recueillies et inoculées par voie intrapéritonéale à un cobaye en provenance de l'Institut Pasteur de Paris, on isola par la suite chez lui du toxoplasme.

Sur d'autres arthropodes du genre « *thrombicula* », prélevé sur des rongeurs, GIROUD et LEGAC ont pu isoler deux souches de toxoplasme.

Les acariens jouent donc un rôle certain dans la transmission de la toxoplasmose. En particulier les tiques ont une part probablement importante dans la transmission de la toxoplasmose du chien à l'homme.

PIEKARSKI (1949) a étudié le rôle des *puces et des punaises*. Après avoir vérifié que, au troisième jour d'une inoculation intrapéritonéale, le sang de souris et de lapin véhiculait du toxoplasme, il place une souris et un lapin au troisième jour d'une inoculation dans un bocal contenant des puces et des punaises. Au bout de trois semaines, ils prélèvent 45 puces et autant de punaises et inoculent un broyat par voie intrapéritonéale à des souris et des lapins. Quatre à dix jours plus tard, les rongeurs meurent de toxoplasmose. Ces travaux furent confirmés par LAVEN et WESTPHAL (1951) puis par WESTPHAL et PALM (1953). Ces auteurs montrent que deux heures après le repas infestant, l'inoculation d'un broyat de puce transmet la toxoplasmose aux souris; il s'agit d'une toxoplasmose latente que les auteurs prouvent sérologiquement. Ils constatent également une toxoplasmose latente chez d'autres souris qui avaient simplement ingéré les puces.

On a soupçonné également le rôle des *mouches*, VAN THIEL (1949) faisant ingérer à 300 mouches (*Calliphora Erythrocephala*) des cerveaux de souris infectés. Cependant aucune souris ne devient malade après avoir ingéré ces mouches infestées. KUNERT et SCHMIDTKE, tout en avouant le caractère artificiel de leur expérimentation, considèrent que ces insectes ont un rôle possible dans la dissémination de la toxoplasmose. Des crottes de *Stomoxes* et de mouches domes-

tiques furent inoculées à des souris. Ils obtinrent un résultat positif avec les crottes de stomoxes 24 heures après le repas infectant. De plus dans le jabot des stomoxes le toxoplasme reste infectieux au moins 20 heures après le repas. Mais remarquent les auteurs, ces résultats n'ont qu'un intérêt théorique, les mouches n'ayant pas dans la nature l'occasion d'ingérer des toxoplasmes.

En ce qui concerne le *moustique*, rappelons que KEAN et GROCOTT (1937) en se basant sur une observation ont suspecté le rôle vecteur de cet insecte dans la toxoplasmose du pigeon.

2° LA CONTAMINATION DIRECTE ET INDIRECTE.

La contamination peut se faire directement à partir d'un animal familier de l'homme, par morsure, léchage des mains ou de la figure. Ceci nous conduit à rechercher les voies d'entrée ou de sortie du parasite.

MORO et GIURANA (1950) pensent que le chien élimine des toxoplasmes par la salive. Les auteurs rapportent en effet, le cas d'une petite fille morte à 22 mois de broncho-pneumonie, pour laquelle on a trouvé du toxoplasme dans les frottis de poumon et de rate. La mère de cette enfant avait été mordue au troisième mois de la grossesse par un chien apparemment sain.

KASS (1952) a insisté sur le rôle épidémiologique possible de la rhinite du lapin. Les sécrétions nasales de lapins infectés par instillation nasale de suspension virulente, furent constamment infectantes pour la souris.

WICKAM et CARNE (1950) ont montré que dans des cas d'infections toxoplasmiques du lapin, la lésion la plus constante après l'atteinte cérébrale se trouvait dans les reins. Ils constatent des toxoplasmes dans l'urine de ces animaux. ADAMS et ses collaborateurs ponctionnent la vessie de deux cobayes après laparatomie. Ceux-ci ayant été inoculés 8 jours avant. L'urine diluée dans une solution saline et injectée par voie intrapéritonéale à des souris provoque chez celles-ci une ascite à toxoplasmes. WESTPHAL et PALM (1953) constatent une toxoplasmose latente chez le hamster avec virage des tests sérologiques et positivité du test hépatique en les contaminant avec l'urine de souris et de cobaye.

La transmission de la toxoplasmose par voie orale a été discutée. Les expériences de KASS (1952) sur le lapin, montrèrent que le toxoplasme porté directement dans l'estomac du lapin ne provoque par d'infection. En fait la découverte par Sjoltz, de toxoplasmes dans la paroi digestive du chien est en faveur d'une contamination orale. WESTPHAL et PALM ont pu infecter par la voie orale un renard argenté. Ils ont constaté à la rectoscopie des abcès et des ulcérations de l'intestin. En prélevant des échantillons de ces ulcérations ils transmettent l'infection au rat.

Les muqueuses nasales sont une voie d'entrée du parasite. En inoculant sur la souris une goutte de suspension de toxoplasmes déposée sur les narines on provoque une mort rapide de la souris. A l'autopsie on trouve des parasites dans le foie et la rate, mais les lésions prédominent dans le poumon hépatisé.

WOLF et COWEN, dans des expériences sur lesquelles nous reviendrons, ont montré que la muqueuse vaginale peut être une porte d'entrée du parasite. Il est difficile de préciser quelle en est l'importance en pathologie humaine.

LEVADITI (1928) a montré également que l'affection pouvait se propager par voie oculaire. Si on inocule une émulsion de toxoplasmes dans la chambre antérieure de l'œil, on réalise en 6 jours une conjonctivite avec opacité cornéenne et exophthalmie intense. Très rapidement on constate une iridocyclite. A l'examen histologique, Levaditi trouva des toxoplasmes dans les macrophages périvasculaires. Dans trois cas l'infection atteint la chambre postérieure de l'œil en provoquant un décollement de rétine et un début de névrite optique. Dans 5 cas l'infection s'est propagée au cerveau, puis aux autres organes, la rate en particulier. Il s'agit donc d'une propagation hématogène à partir du foyer oculaire.

CONCLUSION. LA TRANSMISSION A L'HOMME.

L'ensemble de ces résultats expérimentaux permettent de prévoir comment peut se réaliser la contamination de l'homme. La toxoplasmose humaine n'est pas seulement une maladie congénitale, elle peut être une maladie acquise à tout âge de la vie. En sont la preuve les contaminations de laboratoire

accidentellement réalisées, dont la plus récente est celle signalée par SEXTON, EYLES et DILLMANN (1953) ayant entraîné une maladie exanthématique rapidement mortelle. La maladie semble bien être surtout transmise par les animaux, mais il n'est pas impossible qu'elle puisse l'être par d'autres êtres humains. Témoin cette observation de KEMP (1950). Il rapporte le cas d'une infirmière ayant soigné un enfant mort d'encéphalite congénitale, elle présenta un état fébrile avec un syndrome catarrheux et hémorragique. Les tests sériques furent positifs. Le tissu pulmonaire de l'enfant était à l'autopsie riche en toxoplasmes. La contamination avait pu se faire par la voie respiratoire ou le L.C.R. et l'urine de cet enfant

On peut donc considérer que l'homme se contamine :

1° Par des piqûres de parasites : tiques, *thrombicula*, punaises et puces ;

2° Par des morsures ou des contacts directs avec les animaux domestiques, en particulier le chat, le chien et le pigeon. Le toxoplasme pénètre par les excoriations cutanées ou par les muqueuses ;

3° Par la consommation d'aliments récemment souillés d'excréments ou d'urine chargée de toxoplasme. Mais on sait que le toxoplasme résiste peu de temps aux agents extérieurs et ce mode de contamination est probablement peu important.

L'individu contaminé pouvant être une femme enceinte, il reste à examiner comment la transmission se fait de la mère à l'enfant.

B. — Transmission de la mère à l'enfant.

On peut considérer actuellement que la transmission de la toxoplasmose de la mère à l'enfant, *se fait par le placenta*, allongeant ainsi la liste des affections transmises par cette voie. Cette conclusion fut d'abord fondée sur des arguments expérimentaux.

L'étude expérimentale de cette transmission fut d'abord entreprise par COWEN et WOLF avec un résultat négatif sur le singe (1945). Ils inoculent en effet 3 *Macaca Mulatta* par

voie intra-cérébrale et intra-veineuse. Des deux jeunes singes qui survivent aucun ne donne de signe de toxoplasmose et sur un autre mort à la naissance on ne trouve aucun signe anatomo-pathologique d'atteinte parasitaire.

ADAMS, COONEY, ADAMS et KABLER (1949) vérifient chez le cobaye, la transmission maternelle de la toxoplasmose en inoculant par voie sous-cutanée un exsudat péritonéal contenant des toxoplasmes, à une femelle gravige, une semaine avant le terme ; 5 jours plus tard, mise bas de deux jeunes cobayes l'un meurt, l'autre est atteint de cataracte sans signe de toxoplasmose. On trouve pourtant sur ces deux cobayes des toxoplasmes dont on vérifie la présence en réussissant le passage sur d'autres animaux. La même expérience est renouvelée dans les mêmes conditions, mais cette fois, les petits sont extraits par césarienne pour éviter une contamination vaginale. Tous les petits meurent en 24 heures, leurs organes sont farcis de parasites. On peut donc conclure que la contamination s'est faite in utero.

WOLF et COWEN inoculent des souris par voie vaginale entre le troisième et le neuvième jours de la gravidité. Ils trouvent dans le placenta des foyers de dégénérescence, sans réaction inflammatoire avec des toxoplasmes.

WESTPHAL et PALM ont inoculé avec succès au hamster un broyat de souris nées d'une mère inoculée 4 jours avant la naissance.

CHAMBERLAIN, DOCTON et COLE (1953) vérifiant la pathogénécité du toxoplasme de l'homme, du chien et du porc sur des chiennes gravides, ont causé chez celles-ci des avortements et des accouchements prématurés. Le toxoplasme fut isolé sur 23 des 28 chiots nés de 5 chiennes. Ils ont pu ensuite isoler du toxoplasme chez 8 jeunes chiens nés de 4 chiennes qui avaient été sacrifiés immédiatement après l'accouchement ; dans ces cas l'isolement du toxoplasme dans le placenta et le liquide allantoïde fut la preuve la plus évidente de la transmission in utero.

En pathologie humaine la transmission intra-placentaire est démontrée dans plusieurs cas :

MELLGREN, ALM et KJESSLER (1952) ont pu isoler à deux reprises du toxoplasme à partir des pertes utérines d'une malade (liquide de lavage additionné d'antibiotiques inoculé

à des souris et des cobayes). La malade avait auparavant accouché d'un fœtus légèrement macéré : on ne put y observer de toxoplasme, mais le placenta présentait des infarctus, des zones de nécrose avec infiltration leucocytaire, dépôts calcaires et toxoplasmes.

NEGhme (1952) a fait une recherche systématique sur 85 femmes ayant eu des fausses-couches ; dans deux cas il réussit à trouver des parasites dans le placenta et à transmettre une toxoplasmose aiguë à des animaux à partir de ces fragments placentaires.

WESTPHAL et PALM (1953) ont obtenu un résultat positif en faisant ingérer par le hamster un placenta de fausse-couche. Un hamster qui put être examiné 8 mois après avait une déviation de complément positive +++ et un test hépatique très positif.

FACTEURS FAVORISANT L'INFECTION DE LA MÈRE ET DE L'ENFANT.

Un problème se pose en pathologie humaine : Pourquoi une toxoplasmose congénitale relève-t-elle en règle d'une toxoplasmose latente ?

Pour qu'un enfant soit infecté il faut que la mère ait une toxoplasmose qui, pour être presque constamment latente, soit tout au moins active.

Expérimentalement on a montré que la grossesse à elle seule était capable de favoriser la toxoplasmose. WOLF et COWEN ont montré cette influence favorisante sur la souris. Inoculant par voie vaginale 178 souris fécondées, ils constatent que 143 furent infectées (82 %) ; sur 187 non fécondées, 66 furent réceptives au toxoplasme (46 %) ; enfin sur 62 femelles vierges 27 % seulement sont atteintes de toxoplasmose.

Les mêmes auteurs ont constaté le rôle important de la date de l'infection de la mère par rapport à la toxoplasmose de l'enfant. Chez la souris les jeunes souriceaux ne sont atteints de toxoplasmose congénitale que lorsque l'inoculation de la mère a eu lieu entre le septième et le neuvième jours de la gravidité (1/3 de la durée de la gestation normale). Les souris infectées après le neuvième jour donnent naissance à des petits normaux alors qu'infectées peu de temps avant les mères mettent bas des petits chez qui se développe plus tard une toxoplasmose qui équivaut déjà à une toxoplasmose acquise.

Bamatter a insisté sur le fait que la *gémellité* était un facteur favorisant la toxoplasmose congénitale. En 1949, cet auteur relevait déjà 5 observations dans lesquelles tantôt un seul enfant, tantôt les deux jumeaux étaient atteints.

En mettant à part quelques cas de *gémellité*, il est assez singulier de constater qu'en règle générale, une femme ne donne pas naissance à plus d'un enfant atteint de toxoplasmose. De telle sorte qu'après le dramatique événement de la naissance d'un enfant hydrocéphale on peut annoncer à une mère que ses autres enfants naîtront sains.

En fait cette règle est peut-être trop absolue et il faudrait tenir compte de fausses-couches répétées qui dans certains cas sont peut-être imputables à la toxoplasmose (Zilliacus et Wist; Westphal et Shultz) ou tout au moins de la possibilité de toxoplasmose latente survenant chez d'autres enfants ne se révélant que plusieurs années après. Certains cas décrits sont en faveur de cette hypothèse :

Adams, Horns et Eklund : dans une famille de 10 enfants il y a une toxoplasmose typique, un hydrocéphale, et la mère a eu une fausse-couche.

Adams, Kabler et Cooney (1948) : un premier enfant hydrocéphale, un deuxième, toxoplasmose typique.

Binkhorst (1948) : un enfant sain, un deuxième, toxoplasmose typique, un troisième mort-né à 7 mois.

Glanzman (1948) : un premier enfant sain, un deuxième meurt avec des signes méningés, un quatrième toxoplasmose typique, un cinquième meurt à 3 ans avec des signes cérébraux.

TRANSMISSION DE LA MÈRE A L'ENFANT APRÈS LA NAISSANCE.

Une mère atteinte de toxoplasmose peut encore transmettre cette maladie à ses enfants après leur naissance. Sans doute peut-elle la transmettre par la salive ou les gouttes de Pflügger, nous verrons du moins qu'il faut tenir compte de cette éventualité dans l'expérimentation. Mais la possibilité de la transmission par le lait pose un problème important qui pourrait avoir des conséquences en pathologie humaine.

EICHENWALD, en 1948, a montré qu'au stade d'infection aiguë, on peut de fait trouver des toxoplasmes dans le lait.

LÄVEN et WESTPHAL ont repris cette expérimentation (1950). Des femelles de rat avaient des réactions de Sabin-Feldman négatives aussitôt après l'accouchement. On leur inocule alors le parasite, 3 ou 4 semaines les enfants ont des réactions sérologiques positives.

En 1953, WESTPHAL avec PALM constatant que dans les expériences précédentes les enfants avaient pu se contaminer avec les déjections des parents, infestent alors une chienne après l'accouchement, celle-ci devient sérologiquement positive (réaction de Sabin-Feldman positive au 1/400.) Ils réussissent alors avec le lait l'infestation de trois rats dont le test de Sabin-Feldman est positif respectivement pour chacun d'entre eux au 1/400, 1/800 et 1/800.

De leur côté, CHAMBERLAIN, DOCTON et COLE (1953) ont trouvé des toxoplasmes dans une émulsion de glande mammaire d'une chienne infestée, de même que dans le lait de 4 chiennes infestées allaitant leurs petits.

La transmission par le lait est donc prouvée au moins pour le chien et la souris. Bien qu'aucune remarque précise n'ait été faite, à notre connaissance, en pathologie humaine, il paraît donc d'ores et déjà dangereux qu'un enfant atteint de toxoplasmose congénitale manifeste soit allaité par sa mère.

HÉRÉDITÉ DE LA TOXOPLASMOSE.

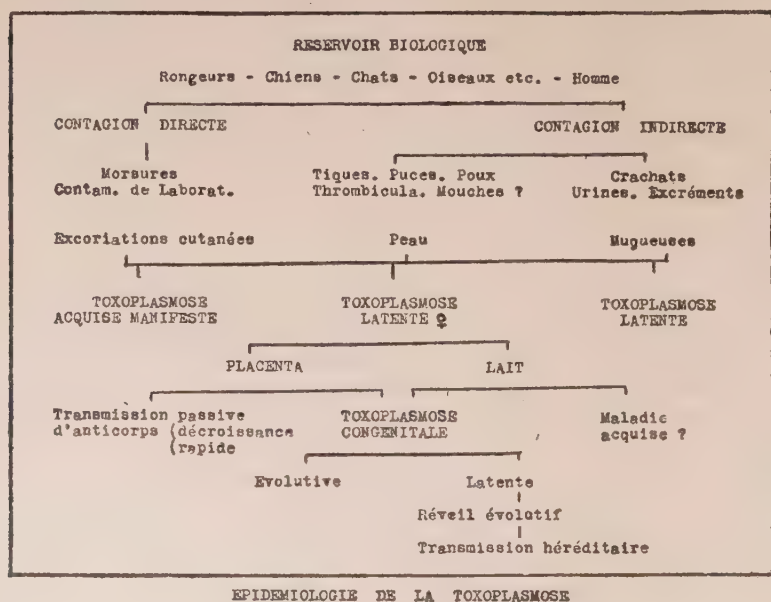
La transmission de la toxoplasmose de la mère à l'enfant pose encore le problème de l'hérédité de la toxoplasmose pendant plusieurs générations. Historiquement une observation une observation de ADAMS, HORNS et EKLUND en 1946 souleva cette question. Il s'agissait d'une fille de 15 ans chez qui on avait trouvé un syndrome complet de toxoplasmose congénitale, le test de neutralisation était positif ainsi que pour 9 de ses frères et sœurs cliniquement sains. La mère avait encore eu un enfant né à terme hydrocéphale et mort à la naissance et une fausse-couche. Le père, la mère et le grand-père du côté maternel avaient un test de neutralisation positif sans autre signe de toxoplasmose.

Cette observation ne fait, en réalité, qu'évoquer ce que nous soupçonnons maintenant : une femme atteinte de toxoplasmose peut avoir successivement des accidents obstétricaux

imputables à cette maladie (enfant mort hydrocéphale, fausse-couche). Basée sur le seul test de neutralisation, elle ne suffit pas à prouver que la toxoplasmose ait dans cette famille traversé trois générations.

Bien plus évocatrice est l'observation de CAMPBELL et CLIFTON (1950) : il pourrait s'agir d'une toxoplasmose transmise à deux générations, l'hypothèse est basée sur des arguments sérologiques et surtout sur quatre cas avec signes cliniques.

On peut, en effet, concevoir a priori, qu'il ne soit pas impossible qu'une toxoplasmose même inapparente, existant chez un sujet porteur de toxoplasmes enkystés, se réveille au moment de la grossesse et transmette au fœtus une maladie qui elle-même peut passer inaperçue. Le toxoplasme s'adapte encore dans cet organisme sous forme de pseudo-kystes et peut encore se transmettre à la génération suivante. Ce que nous savons de la toxoplasmose chronique expérimentale et



du réveil de l'affection au moment de la grossesse ne rend pas impossible cette hypothèse, en faveur de laquelle nous relevons au moins deux cas dans la littérature (Jonhson ; Franceschetti et Bamatter). Il s'agit de mères atteintes de calcifications cérébrales ayant donné naissance à des enfants atteints de toxoplasmose congénitale caractérisée. Le fait que

les calcifications cérébrales soient signes de toxoplasmose congénitale et jamais de toxoplasmose acquise permet de penser que dans ces cas la maladie a au moins atteint 3 générations.

APPENDICE. LA TOXOPLASMOSE LATENTE.

On ne peut terminer un chapitre consacré à l'épidémiologie de la toxoplasmose sans aborder le problème de la toxoplasmose latente. Nous pensons avoir suffisamment montré au cours de ce chapitre la grande extension de la toxoplasmose. Après bien d'autres, nous avons constaté qu'on pouvait la qualifier de zoonose et que le réservoir biologique de l'affection recouvrant la plupart des espèces animales s'étendait jusqu'à l'homme. Et pourtant un fait est frappant, c'est que la toxoplasmose maladie est relativement peu fréquente, au moins dans les manifestations classiques que nous lui connaissons. Si on voit quelquefois chez l'animal de véritables épidémies de toxoplasmose qui éclatent çà et là et s'éteignent, chez l'homme jamais jusqu'à maintenant aucune épidémie n'a été signalée, la toxoplasmose reste sporadique et fut même considérée comme une rareté. Cette dernière opinion peut, en fait, être de plus en plus remise en question à mesure que sont mieux connues les multiples manifestations de la maladie.

Mais du point de vue épidémiologique l'importance de la toxoplasmose augmente singulièrement si nous constatons que la toxoplasmose latente est une réalité fréquente. Ce qui revient à considérer que le toxoplasme peut vivre chez un sujet en ne provoquant qu'une poussée d'anticorps, tout en restant toujours susceptible d'acquérir une virulence nouvelle à l'occasion d'un événement intercurrent, une grossesse en particulier. Or, actuellement, on ne peut nier qu'il existe une forme latente de la toxoplasmose ; il suffit pour cela de se rappeler les découvertes accidentelles de toxoplasme ou de pseudo-kystes chez des sujets morts d'une maladie qui ne peut être rapportée à la toxoplasmose (cf. observations de Plaut, 1946, Syverton et Slavin, 1946, Kean et Grocott, 1947), de même que la transmission intra-utérine du toxoplasme alors que la mère est apparemment saine.

Est-ce à dire qu'il faut identifier toutes les réactions sérologiques positives rencontrées chez un sujet sain à des toxo-

plasmoses latentes, c'est le problème de la parfaite spécificité du test tinctorial de Sabin-Feldman et des réactions de fixation du complément. La question reste encore ouverte, nous l'étudierons pour notre part dans la deuxième partie de cette thèse.

CONCLUSION.

De ce chapitre nous voulons retenir :

1° La toxoplasmose est une maladie très répandue, de distribution mondiale, elle existe sous toutes les latitudes ;

2° Les animaux sont une source de contagion pour l'homme. Parmi eux il faut surtout faire tenir une place importante aux rongeurs : lapins, lièvres et rats et aux animaux domestiques : chiens, chats et oiseaux de basse-cour ;

3° La transmission du toxoplasme peut s'effectuer :

— Par des vecteurs : tiques, thrombicula, puces et punaises.

— Directement de l'animal à l'homme. On s'apercevra souvent que des individus atteints de toxoplasmose ont des contacts fréquents avec les animaux domestiques. La toxoplasmose semble en particulier plus fréquente à la campagne qu'en ville.

— La transmission de la mère à l'enfant se fait par le placenta qui n'oppose pas une barrière au parasite. La transmission par le lait maternel infectant l'enfant ou le surinfectant ne paraît pas impossible et demanderait des recherches directes sur le lait d'une femme ayant donné naissance à un enfant atteint de toxoplasmose congénitale.

— La toxoplasmose paraît peu fréquente si on la considère dans ses manifestations pathologiques certaines. Ceci n'implique pas que nous les connaissions toutes et que le toxoplasme ne puisse parasiter un nombre appréciable de sujets sans se manifester par aucun signe et ne puisse devenir virulent à l'occasion d'un fléchissement de l'état général ou d'une grossesse chez la femme.

DEUXIÈME PARTIE

ENQUÊTE SÉROLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

OBJET ET METHODE DE L'ENQUETE

L'enquête dont nous voulons rapporter ici les résultats, est une enquête sérologique, menée avec le test de fixation du complément. La raison qui, avec le Docteur J.-P. Garin, nous a fait choisir ce test, est avant toute l'échec de fait rencontré pendant l'année 1951 dans l'utilisation du test de Sabin-Feldman. Les résultats de 66 tests pratiqués sur 57 sérums différents avaient été satisfaisants, quand l'impossibilité de se procurer un « facteur accessoire » répondant aux conditions posées mit dans l'obligation d'abandonner cette réaction. Pensant utiliser désormais la méthode de fixation du complément, au mois de mai 1952, J.-P. Garin prépara un antigène s'inspirant de la méthode de STEEN et KASS et de celle de WESTPHAL avec lequel il pratiqua 18 réactions dont deux furent positives. Puis il entreprit à partir du mois de septembre 1952 une enquête systématique en utilisant cette fois l'antigène de la *Farbwerke Hoechts*, enquête à laquelle il nous invita à collaborer. Parallèlement une enquête portant sur un nombre de sujets plus limité avec le skin-test était menée dans les services d'accouchement et de psychiatrie adulte et infantile du Vinatier. Les résultats de cette dernière enquête ainsi qu'une exposition rapide des premiers résultats obtenus avec la fixation du complément ont déjà été exposés dans la thèse récente de J.-P. Garin. Sur les résultats obtenus avec l'intra-dermo-réaction, nous ne voulons pas revenir, aucun fait nouveau n'étant intervenu depuis l'exposé qui en a été fait et l'enquête n'a pas été poursuivie. Par contre, nous voulons reprendre ici les résultats obtenus avec le test de fixation du complément, car nous y avons ajouté plus d'une centaine de réactions. Nous présentons maintenant ici un total de 900 réactions qui ont été pratiquées sur 810 sérums humains et un certain nombre de sérums de cobayes et de souris.

Rappelons qu'en entreprenant cette enquête nous poursuivions un double but : ayant en main un test de maniement facile nous voulions nous faire de sa spécificité une opinion personnelle, et dans la mesure où nous pouvions compter sur lui, nous rendre compte de l'importance de la toxoplasmose comme étiologie d'un certain nombre d'affections.

Méthode d'enquête.

Pour réaliser ce projet, nous avons procédé de deux façons :

1° Nous avons d'abord entrepris une enquête systématique dans différents milieux. Nous avons cherché un milieu témoin chez les donneurs de sang qui fournit un groupe idéal de sujets sains. Puis nous avons mené une enquête systématique dans les services de maternité, de neurologie, psychiatrie adulte et psychiatrie infantile. La comparaison des statistiques nous renseignait sur la valeur du test.

2° Nous avons groupé les résultats positifs que nous avons rencontrés sur les sérums qui nous avaient été envoyés par des services d'ophtalmologie ou de médecine, pour confirmer ou rechercher une toxoplasmose que l'examen clinique laissait supposer. Toutes les fois que nous en avons eu la possibilité, nous avons comparé ces résultats avec les observations ; plus rarement nous avons pu rechercher les circonstances épidémiologiques qui pouvaient expliquer une affection toxoplasmique. Et surtout nous avons cherché, dans quelques cas, à trouver du toxoplasme dans les tissus ou les liquides humoraux ou à isoler une souche.

Ce sont les résultats de cette double enquête que nous voulons exposer ici.

Technique de la réaction.

Les sérums qui nous ont été envoyés ou que nous avons cueillis pour une enquête systématique ont rarement voyagé. Dans la plupart des cas, il s'agit de sérums prélevés dans les hôpitaux ou cliniques de Lyon qui parvenaient au laboratoire

le jour du prélèvement. Ils étaient aussitôt placés à la glacière à 4° et conservés ainsi rarement plus de 5 ou 6 jours. Une ou deux fois par semaine, nous faisons une série de réactions.

Pour la réaction elle-même nous procédons en deux temps.

PREMIER TEMPS : PRÉPARATION DU SYSTÈME HÉMOLYTIQUE, TITRAGE DU COMPLÉMENT.

1° Préparation du système hémolytique :

Nous préparons une suspension à 5 % en eau physiologique, d'hématies de mouton fraîches, préalablement 3 ou 4 fois lavées. A cette suspension nous ajoutons le sérum hémolytique de Ranque (Marseille) aux doses indiquées. Au bout de 10 minutes de contact entre les hématies et les sérums, la suspension de globules rouges est utilisable pour doser le complément.

2° Titration du complément :

Le complément est prélevé par ponction cardiaque de plusieurs cobayes mâles à jeun depuis 12 heures. Après 2 heures, le sérum ainsi prélevé est placé en milieu hypertonique (formule de Mounier) ; nous obtenons ainsi un complément très stable pendant 3 ou 4 mois, facilement conservé à la glacière à 4°.

Avant chaque réaction nous titrons le complément en regard du système hémolytique. Le complément que nous avons dilué au demi en solution hypertonique et ramené au vingtième par dilution en eau distillée pour obtenir un complément isotonique puis au 1/100 en eau physiologique pour le titrage proprement dit. Nous répartissons alors dans 7 tubes le complément à des dilutions croissantes et les hématies sensibilisées, auxquels nous ajoutons un tube témoin privé de complément.

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	8
Eau phys.	1	2	3	4	5	6	7	8
Complément au 1/100°	7	6	5	4	3	2	1	0
Hématies	2	2	2	2	2	2	2	2

Titration de l'unité de complém.	1/14	1/16	1/20	1/25	1/33	1/50	1/100	0
---------------------------------------	------	------	------	------	------	------	-------	---

Laissés 30 minutes à l'étuve à 37° les tubes sont ensuite retirés puis placés 24 heures à la glacière. La lecture est faite après ce laps de temps, c'est-à-dire le lendemain, jour où nous faisons la réaction proprement dite. Le titre d'utilisation du complément correspond — en lisant la réaction de gauche à droite — à la dilution du dernier tube où l'hémolyse est encore totale. Nous obtenons ainsi le titre à employer pour une unité de complément. Dans la réaction proprement dite nous utiliserons ce titre dilué au 1/2, car nous en emploierons 2 unités.

DEUXIÈME TEMPS : TECHNIQUE DE LA RÉACTION PROPREMENT DITE.

1° Dilution du sérum à tester :

Le sérum dilué au 1/5 en eau physiologique est alors décomplémenté 2 à 5 minutes à 60°. Nous faisons 2 autres dilutions le plus souvent au 1/20 et au 1/40.

2° Distribution :

Pour chaque sérum à tester nous utilisons 6 tubes à essai (un témoin pour chaque dilution). La distribution se fait en gouttes à condition d'utiliser toujours la même pipette. Nous plaçons ainsi dans chaque tube 2 gouttes de sérum à titrer, 2 gouttes de complément titré et dilué au 1/2, 2 unités d'antigène au 1/2 que nous remplaçons dans le tube témoin par 2 gouttes d'eau physiologique.

Dilution de sérum	1/5°		1/20°		1/40°	
Eau physiologique	2	4	2	4	2	4
Sérum inactivé	2	2	2	2	2	2
Complément	2	2	2	2	2	2
Antigène	2	0	2	0	2	0

En plus des témoins pour chaque dilution, nous joignons à chaque série de réaction un sérum témoin fourni par un sérum franchement positif à une série antérieure.

3° *Fixation :*

En gardant la même technique de distribution, nous avons comparé plusieurs techniques de fixation :

— Fixation 1 heure à la température du laboratoire : cette fixation nous a paru insuffisante et variable.

— Fixation 24 heures à froid. Les tubes étaient laissés 24 heures à la glacière à 4°, jusqu'au lendemain. Cette fixation nous a paru trop sensible, en la comparant avec la méthode suivante et nous n'avons pas continué à la pratiquer.

— Fixation 1 heure à l'étuve à 37°. C'est cette dernière méthode que nous avons adoptée comme donnant les résultats les plus constants. En procédant par tâtonnements, il nous a semblé que cette fixation correspondait à la réaction la plus spécifique.

Après cette fixation d'une heure, nous mettons dans chaque tube 2 gouttes d'hématies sensibilisées, en utilisant la préparation de la veille pour laquelle a été titré le complément. On laisse alors 30 minutes à l'étuve à 37°, et on place les tubes à la glacière.

4° *Lecture :*

On apprécie le taux d'hémolyse en croix pour chaque dilution.

O = Hémolyse totale dans le tube essai et dans le tube témoin.

+ = Le sérum du tube essai à la même couleur que le tube témoin, mais il existe un important dépôt d'hématies au fond du tube produisant à l'agitation du tube un trouble important.

++ = Le sérum est coloré mais notablement plus clair que le témoin.

+++ = Le sérum est franchement jaune pâle avec un gros culot.

++++ = Le sérum est absolument limpide, identique à un témoin d'hématies en eau physiologique, toutes les hématies sont rassemblées au fond du tube.

Lorsqu'un sérum s'est révélé positif au 1/40, nous le reprenons la semaine suivante après l'avoir conservé congelé, pour pousser la dilution jusqu'au 1/320.

Types de réactions obtenues.

Par cette méthode nous avons obtenu trois types de réactions que nous pouvons schématiser dans le tableau suivant.

	1/5°	1/20°	1/40°	1/80°	1/160°	1/320°
Type I	++++	++++	++++	++++	+++	+
progressivement	++++	+++	+++	++	+	+
décroissant.	+++	++	+	+	0	
	++	+	0			
Type II	++++	+	0			
La positivité	+++	0	0			
ne dure pas.	++	0	0			
	+	0	0			
Type III	+	+	+	+	+	
Uniformément	+	+	+			
positif.	+	+	0			

Disons tout de suite que sur 810 sérums humains nous relevons 152 sérums positifs, c'est-à-dire qui présentent au moins + au 1/5. La plus grande partie des sérums fortement positifs du type I nous ont été fournis par des sérums de sujets malades, jamais, sauf un cas, dans le service de maternité, chez des sujets cliniquement sains.

En comparant les résultats nous avons l'impression qu'il faut attacher beaucoup plus d'importance à une réaction dont la positivité persiste aux dilutions successives — type I ou type II — qu'à une réaction très positive au 1/5 mais dont la positivité ne se manifeste pas aux autres dilutions.

Deux cobayes inoculés depuis 5 mois ont donné les réactions suivantes :

	1/6	1/20	1/46	1/80	1/160	1/320
C. I	+	+	+	+	++	++
C. II	+	+	+	++	+	+

Il s'agit donc d'un taux d'anticorps élevé que faisait prévoir l'inoculation. Peu intense à faible dilution la réaction est du type III avec phénomènes de zone.

CHAPITRE II

ENQUETE SYSTEMATIQUE

Dans cette enquête systématique entreprise entre le mois de janvier et le mois d'août 1953, nous rapportons des résultats d'examens que nous avons pratiqués sur différents groupes d'individus : un groupe témoin de donneurs de sang, un groupe pris dans un service de neurologie et deux autres dans des services de psychiatrie d'adultes et d'enfants. Nous ne citerons que rapidement les résultats de ces enquêtes dont les résultats ont déjà paru dans la thèse de J.-P. Garin.

Par contre, nous insisterons davantage sur l'enquête menée dans un service de maternité, celle-ci ayant été poursuivie depuis les premiers résultats qui en ont été rapportés.

I. — Groupe témoin.

Nous avons testé 105 donneurs de sang des deux sexes, sans notation d'âge, provenant de différents centres : Lyon, Oyonnax, Villefranche, Bellegarde. Nous avons obtenu 9 réactions positives (8,5 %). 7 sérums positifs + au 1/5 ne furent testés qu'à cette dilution, un autre fut négatif aux dilutions supérieures, un autre enfin fut positif au 1/15 et négatif au-dessus.

Ce résultat est différent de celui de WIESMANN et BRUNNER (1952), qui n'ont aucun résultat positif pour cent donneurs de sang, et celui de BUSACCA et ses collaborateurs (1952) qui ont 3 % de résultats positifs chez des sujets sains, chez ceux-ci la moyenne d'âge est cependant plus faible (6 à 30 ans) que dans notre groupe de donneurs de sang.

II. — Service de neurologie et psychiatrie adultes.

Dans le service de M. le Professeur P. Girard, 56 malades ont été testés, 5 d'entre eux eurent des réactions positives, soit 8,9 %. On compte 22 hommes dont 3 positifs ; ceux-ci étaient hospitalisés, l'un pour sciatique, l'autre pour psychasthénie et névrose d'angoisse, le troisième pour un syndrome myopathique avec myatomie (maladie de Wernig Hoffman).

34 femmes dont 2 positives, l'une (positive + au 1/15) avait eu trois ans auparavant un épisode d'encéphalomyélite fébrile. Actuellement on a posé pour elle le diagnostic de gliomatose du tronc. La seconde (positive ++++ au 1/15 et +++ au 1/80) a présenté une cholécystite et plusieurs épisodes fébriles inexpliqués, elle était hospitalisée pour asthénie avec vertiges, angoisse, bourdonnements d'oreille, mouches volantes. On trouve dans le myélogramme, une image rappelant un toxoplasme (observation citée dans la thèse de Garin).

Sur 63 malades du service de M. le Professeur Dechaume, à l'hôpital psychiatrique départemental du Vinatier, il n'a été trouvé que 5 réactions de fixation du complément positives, soit 7,9 %, ce qui est une proportion très basse.

On compte parmi celles-ci :

Une réaction + au 1/5 : il s'agit d'un schizophrène sans signe électrique de comitalité, avec atrophie corticale temporo-pariétale. Enfin tuberculose excavée des deux sommets avec bacilloscopie positive.

Quatre autres réactions ++ 1/5, + 1/25, + 1/30, correspondent l'une à un malade atteint de spécificité cérébrale dont le B.W. est positif, et 3 autres dont rien n'explique la réaction positive.

En somme, dans ces deux séries d'enquêtes chez des adultes, dans des services de psychiatrie et de neurologie, les statistiques sont les mêmes que celle du groupe témoin.

III. — Service de psychiatrie infantile.

163 enfants ont été testés dans le service du Docteur Beaujard, à l'hôpital du Vinatier. L'âge des enfants des deux

sexes s'échelonne entre 5 et 18 ans. Il apparaît ici une nette augmentation du pourcentage de positivité, augmentation d'autant plus frappante qu'il s'agit d'enfants chez qui le nombre de réactions positives est normalement plus faible que chez les adultes.

Dans ce groupe, nous avons 33 réactions positives (20 %).

Du point de vue sérologique, on groupe 25 réactions positives au 1/5, 5 sont positives jusqu'au 1/15, 3 jusqu'au 1/30.

Au point de vue clinique il y avait 85 épileptiques, parmi lesquels 21 donnent une réaction positive (24,7 %). Et 78 débilés mentaux, dont 12 ont une réaction positive (15,3 %). Ils sont idiots, imbéciles, atteints de gâtismes ou simplement débiles. Parmi eux un mongolien, 7 ont à la radiographie des calcifications cérébrales, 2 des calcifications discutables, 7 n'ont pas eu de radiographie.

Parmi les réactions les plus positives, on relève 3 cas d'encéphalite avec épilepsie, 2 cas de maladie de Little (l'un fut opéré pour un hématome sous-duremérien calcifié, à l'examen histologique, un fragment ne montra aucun toxoplasme), un cas d'hydrocéphalie avec atrophie corticale, le dernier enfin hypotrophique et idiot, ne montre pas d'anomalie anatomique, si ce n'est un crâne développé en hauteur.

Par contre, un enfant de 12 ans porteur de calcifications cérébrales, de choroidite maculaire pigmentaire avec microphthalmie de l'œil droit et d'un foyer épileptogène occipital gauche présente une réaction sérologique négative. Faut-il le ranger parmi les cas d'encéphalite congénitale avec calcifications cérébrales et chorioretinite qui, dans 10 % des cas seulement selon Sabin, ne relèverait pas de la toxoplasmose, ou bien le considérer comme une encéphalite congénitale toxoplasmique stabilisée qui ne possède plus d'anticorps 6 à 7 ans après la poussée, ce qui est la règle ? Il est impossible de conclure entre les deux hypothèses.

IV. — Service de maternité.

Grâce à l'obligeante contribution du Docteur Gabriel, que nous remercions ici, nous avons pu, dans le service de M. le Professeur Pigeaud, pratiquer des réactions sur 116 sérums de femmes récemment accouchées : nous avons fait porter

notre recherche sur le cas de mères ayant donné naissance à des prématurés débiles, puis sur des femmes ayant eu des enfants morts in utero, enfin quelques autres dont les enfants étaient atteints de diverses anomalies. Nous avons pris comme témoins des mères cliniquement saines venant de donner le jour à des enfants normaux. Dans tous les cas nous avons vérifié les observations. Parmi ces 116 sérums, nous en avons trouvé 28 positifs, soit 25 %.

— GROUPE TÉMOIN.

Il groupe 32 femmes pour lesquelles nous avons eu 6 réactions positives, soit 18 %.

4 sérums positifs + $1/5$;

1 sérum positif ++ $1/5$;

1 sérum positif +++ $1/5$, +++ $1/20$, ++ $1/40$.

En somme, seul un cas fut fortement positif, il s'agit d'une primipare de 21 ans, en bonne santé, accouchement spontané d'un enfant de 2.830 gr. (placenta 450 gr.) Aucune anomalie n'a été signalée, la mère et l'enfant ont quitté le service d'accouchement en bonne santé. Il nous a été impossible d'avoir sur elle et son enfant d'autres renseignements.

Dans ce groupe témoin de femmes jeunes, récemment accouchées, la proportion de positivité paraît nettement plus forte que dans notre groupe témoin de donneurs de sang. Ce fait permettrait de considérer soit que la grossesse est un moment privilégié pour l'apparition d'anticorps toxoplasmiques dans le sang, témoin d'une agression du parasite dans l'organisme maternel, soit plutôt que la grossesse favorise une reviviscence des anticorps trahissant une présence ancienne du toxoplasme inactif. Cependant il faut toujours tenir compte de simples réactions sériques traduisant la modification des protéines au moment de la grossesse.

Enfin l'existence de réactions positives chez la mère sans anomalie de l'enfant a déjà été expressément signalée par GOTTLIEB (1951) avec le Dye-Test. Chez 304 femmes enceintes il obtient 11 réactions positives avec des taux de $1/250$ à $1/2000$, et 8 fois ce titre a augmenté au cours de la grossesse.

Tous les enfants étaient normaux. Il s'agit de taux bien supérieur, pensons-nous, à ceux qu'on a coutume de rencontrer chez des sujets sains.

— ENFANTS DÉBILES.

Nous avons trouvé 64 sérums de femmes ayant donné le jour à des enfants débiles, c'est-à-dire pesant moins de 2.500 gr. 13 sérums furent positifs. Parmi les sérums négatifs, 2 appartenaient à des femmes ayant des réactions syphilitiques positives (B.W. ou Nelson), 2 à des néphrites chroniques, 1 à une néphropathie gravidique, 1 à une grossesse gémellaire.

Parmi les sérums positifs, nous relevons celui d'une femme dont la débilité de l'enfant (1.400 gr.) peut être attribuée à un éthylisme avec cirrhose accompagnant une dixième gestation, elle avait une réaction positive jusqu'au $1/40$.

Il nous reste alors 57 cas dont la prématuration ou la débilité de l'enfant n'est explicable par aucune circonstance et nous avons 12 cas positifs, soit 21 %. Parmi eux :

6 sont positifs au $1/5$ seulement ;

5 sont positifs au $1/20$;

1 est positif au $1/40$.

Ni l'intensité des cas positifs, ni la proportion de ceux-ci par rapport aux cas négatifs ne permettent d'établir une comparaison avec le groupe témoin qui puisse signifier que la toxoplasmose de la mère soit un facteur de débilité pour le nouveau-né.

— MORT DU FŒTUS IN UTERO.

Dans notre statistique, nous n'avons retrouvé que 9 cas testés, encore faut-il retirer de ce groupe une primipare dont la mort de l'enfant in utero est imputable à une myopathie grave de la mère qui présentait, en outre, une néphropathie gravidique ; la réaction de fixation du complément était d'ailleurs chez elle négative. De même faut-il retirer un cas à réaction positive + $1/5$, dont la mort in utero est imputable à une souffrance de l'enfant au cours du travail, chez une primipare à bassin rétréci. Il nous reste alors 7 cas, dont 3 sont positifs.

OBSERVATION N° 1

M..., 19 ans, Lyon.

1^{re} gestation. A 8 mois présente une petite hémorragie de sang rouge.

Accouchement spontané à terme d'un nouveau-né macéré de 2.550 gr. ; P = 550.

B.W. négatif.

Groupe sanguin : Rh + (Père Rh +).

Toxoplasmose : F.C. ++++ $1/5 + 1/20 \pm 1/40$.

OBSERVATION N° 2

M..., 43 ans, St-Priest.

12 accouchements spontanés à terme, le dernier enfant pesait 5.100 gr. Le plus petit 3.100 fr.

Pas d'albumine ni hypertension artérielle.

Grossesse prolongée de 18 jours, accouchement d'un enfant mort in utero de 4.700 gr. P = 1.100.

Glycémie 0,87. Acétone ++.

B.W. négatif.

Rh — (Père Rh +) coombs négatif chez l'enfant.

Toxoplasmose F.C. ++ $1/5 \pm 1/20$.

OBSERVATION N° 3

A..., 41 ans, Lyon.

1^{re} gestation.

Enfant 3.230 gr. P = 620.

B.W. Nelson négatifs.

Toxoplasmose F.C. + $1/5$.

— MALFORMATIONS DU NOUVEAU-NÉ.

Nous avons trouvé 7 malformations du nouveau-né : 4 malformations cardiaques, 1 bec de lièvre avec absence du 5^e métacarpien droit, 1 colobome de l'iris. Nous trouvons trois réactions positives.

OBSERVATION N° 4

T..., 23 ans.

5^e gestation, accouchement spontané à terme.

Enfant 3.100 gr. P = 360.

Hypospadias banal.

Toxoplasmose : F.C. ++ 1/5, + 1/20, + 1/40.

OBSERVATION N° 5

M..., 24 ans.

2^e gestation ; au premier accouchement, enfant normal de 2.700 gr.

Accouchement spontané à terme d'un enfant de 3.400 gr. P = 700 gr. L'enfant naît cyanosé et meurt 24 heures après. A la *vérification*, on ne trouve au cœur qu'un seul ventricule, l'aorte et l'artère pulmonaire sont à peine séparées par un éperon musculaire, imperforation de l'orifice aortique.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Rh. —.

Toxoplasmose F.C. ++ 1/5, + 1/20.

— OBSERVATION N° 6

G..., 44 ans, St-Priest.

A eu 8 accouchements spontanés d'enfants en bonne santé.

Néphropathie gravidique ; T.A. 17/10.

L'enfant naît cyanosé avec une cyanose intense qui persiste dès qu'on interrompt l'oxygène. Quelques heures après la naissance, il présente un purpura aux paupières et à la face externe des avant-bras. Pas de raideur, pas d'ictère. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

Quelques heures après, l'enfant se raidit, pousse des cris pendant deux minutes environ et meurt.

Examens pratiqués :

T.S. 4 m.tes ; T.C. 6 m.tes.

Erythroblastes 40 %.

Vérification : grosse malformation cardiaque.

Toxoplasmose : F.C. + 1/5 ± 1/20.

CONCLUSION.

La réaction de fixation du complément elle que nous l'avons pratiquée a montré que 8 à 10 % des sujets adultes sains étaient porteurs d'anticorps fixant le complément à des taux variables, le plus souvent peu élevés. Ce pourcentage atteint 20 % dans une enquête pratiquée chez des enfants épileptiques ou débiles mentaux, dont certains porteurs de calcifications cérébrales ; il est donc raisonnable de penser que la toxoplasmose peut être en cause dans un grand nombre de ces cas. Par contre, le chiffre de 18 % de cas positifs trouvé chez des accouchées saines et ayant donné naissance à des enfants normaux enlève toute valeur à celui de 21 % chez les mères qui donnent naissance à des débiles sans cause décelable. Pour prouver dans ce cas que la débilité de l'enfant est due à la toxoplasmose, il faudrait un argument histologique au cours d'une vérification du placenta ou de l'enfant mort. Au contraire, les cas positifs de malformation du nouveau-né et de mort in utero permettent de penser que la toxoplasmose peut être en cause. Nous en avons malheureusement trop peu de cas pour en avoir une opinion certaine. Nous pouvons cependant rapprocher cette enquête de celles pratiquées par différents auteurs avec la réaction de Sabin-Feldman.

ZILLIACUS et WIST (1952) sur :

163 cas de fausse couche ou de prématurés, trouvent 45 réactions positives ;

19 cas d'avortement ou de prématuration avec fœtus macéré, 6 cas positifs ;

7 cas de mort in utero répétées, 3 cas positifs.

Cependant, jamais de toxoplasmose n'a été rencontrée par ces auteurs dans les fœtus macérés ou morts.

WESTPHAL et SCHULTZ, dans 13 cas de fausse couche ou de mort-né sans cause reconnue, trouvent 9 cas de réaction sûrement positive.

GARD, par contre, sur 60 cas d'avortements ou de mort du 3^e au 8^e mois, n'a que 4 cas positifs.

Les vérifications histologiques positives d'enfants morts-nés sont rares dans la littérature, nous en avons trouvé un cas rapporté par DONTENWILL, il s'agit d'un enfant mort-né au

7^e mois d'une femme de 23 ans, l'encéphalite toxoplasmique de l'enfant a été vérifiée histologiquement et la réaction était très positive chez la mère 4 mois après la naissance.

Il semble donc que les cas de mort in utero auxquels il faudrait ajouter les cas d'avortement sans cause décelable pourrait faire l'objet d'une enquête sérologique complétée si possible par des vérifications histopathologiques du placenta et du fœtus.

CHAPITRE III

CONFRONTATIONS CLINIQUES

Parallèlement aux recherches systématiques entreprises, nous avons pratiqué un certain nombre de réactions sur des sérums envoyés par différents services des hôpitaux. Autant que nous l'avons pu, nous avons recherché l'observation des malades pour qui l'examen sérologique nous était demandé. C'est ainsi que nous avons pu retrouver un certain nombre d'observations de maladies congénitales ou acquises correspondant à des réactions de fixation du complément positives. Ce sont ces observations que nous publions ici avec la bienveillante autorisation des chefs de service ou des médecins qui nous les ont communiquées et nous les en remercions.

A. — MALADIES CONGENITALES

Parmi les examens demandés, nous avons pu retrouver 29 cas de maladies congénitales. Il s'agit d'encéphalopathies chez des nourrissons, avec ou sans lésions oculaires, ainsi que des lésions séquellaires constatées chez des enfant dont le plus âgé a 13 ans. 11 fois la déviation du complément fut positive à des taux dépassant la dilution du $1/5$, 5 fois à des taux qui ne dépassaient pas le $1/5$ (au delà, la réaction était douteuse ou négative), 13 fois la réaction fut négative. 5 fois nous avons pu examiner le sérum des mères, il est intéressant de constater que dans trois cas il fut positif.

Nous rapportons ici onze observations.

OBSERVATION N° 7

(Clinique du Professeur Bonnet)

C... Simone, 11 ans.

Microphthalmie avec cataracte et Kératite en bandelette, Choroi-dite cicatricielle, calcifications cérébrales, comitialité.

A.H. et C. : rien à signaler.

3^e enfants d'une famille née dans un accouchement normal ; à 2 mois, à l'occasion d'une vaccination anti-variolique, importante adénopathie axillaire, en même temps suppuration de l'arcade sourcilière droite ; on s'aperçoit à ce moment d'une microphthalmie. La fillette n'a jamais bien vu de son œil droit. Mais lorsque le professeur Bonnet l'examine pour la première fois, au mois de juin 1951, l'enfant n'y voit plus depuis quelques mois. Cette cécité absolue remonte peut-être, dit la mère, à un traumatisme, l'enfant ayant reçu une balle sur l'œil droit. Enfin elle a présenté récemment une crise d'apparence comitiale.

A l'examen :

V.OD. = 0.

V.OG. = 2/3 non améliorable.

O.D. Œil microphthalme, cornée un peu œdémateuse ; C.A. très étroite ; iris légèrement atrophique faufile de quelques vaisseaux ; cristallin : cataracte avec séclusion pupillaire. La partie inférieure de la cornée présente une dégénérescence lipôïde superficielle en bandelette.

F.O. impossible à voir.

O.G. Entièrement normal. Au F.O. : papille et vaisseaux normaux, petit foyer de choroïdite juxta-maculaire type jensen cicatrisé, région maculaire normale.

On pense immédiatement à une toxoplasmose.

10 juin 1951 : Intervention. Enucléation de l'œil droit : inclusion d'une tête de fémur.

Une réaction à la toxoplasmine est négative.

Au mois d'octobre 1951, l'enfant est examinée dans le service du professeur Dechaume, où un examen neurologique complet a été pratiqué.

Examen clinique : négatif.

Radiographie du crâne : présence de calcifications disséminées à la région occipitale droite, du même côté que l'enucléation.

Les tentatives d'encéphalographie ont permis de voir un L.C.R. normal et, d'autre part, de montrer que l'injection des ventricules se fait de façon incomplète, seul le ventricule gauche étant infecté. Cette non injection du ventricule D. pousse à faire une ventriculographie qui a mis en évidence des malformations du septum lucidum pour lesquelles une discussion est ouverte en ce qui concerne leur nature.

En face des calcifications occipitales droites, il n'y a pas de modification du ventricule, donc pas de tumeur.

On retient une malformation du système ventriculaire et une hydrocéphalie moyenne, cette hydrocéphalie n'étant pas bloquée au niveau de l'aqueduc de Sylvius, la corne occipitale droite est peut-être plus volumineuse que la gauche.

Electro-encéphalogramme : anomalies importantes dans la région occipitale gauche, qui est probablement le siège d'un foyer épileptogène, ce foyer épileptogène est donc contro-latéral avec les calcifications.

En conclusion, on se demande s'il ne s'agit pas d'une malformation portant sur l'os et sur le cerveau avec modifications ventriculaires, et sur cette malformation, développement d'une encéphalopathie peut-être infectieuse, malgré l'absence de modification du L.C.R.

Deux ans après, l'enfant est revu dans le service du professeur Bonnet (octobre 1953).

F.O.G. très bien vu ; la papille est pâle dans toute sa moitié temporale et temporale supérieure, ses bords sont flous. Le segment nasal est bordé d'une cicatrice de choroïdite, dans la région maculaire, une grande cicatrice allongée déprimée à bords nets, soulignée de pigments, bordée d'un grand vaisseau et peut-être de suffusions hémorragiques. On pourrait croire à une rupture de la choroïde, d'autant plus que les parents ont raconté une histoire de traumatisme. Mais on découvre dans le champ temporal supérieur d'autres foyers de choroïdite ancienne qui figure bien l'atteinte infectieuse choroïdienne.

Examens pratiqués :

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Toxoplasmose :

Déviation du complément : octobre 1953.

$$++++ \frac{1}{5} +++ \frac{1}{20} = \frac{1}{40}.$$

OBSERVATION N° 8

(Communiquée par le Docteur Bonnamour)

P... Gabriel, 7 ans 1/2, Annonay (Ardèche).

Strabisme, pseudo-colobome maculaire.

Léger strabisme O.D. convergent.

O.G. est l'œil fixateur, O.D. est amblyope.

$$V.O.D. = \frac{1}{6} + 2 (100 + 2).$$

$$V.O.G. = \frac{1}{2} \text{ à } \frac{2}{3} (90 + 3).$$

F.O.D. : image typique de pseudo-colomobe maculaire.

Radiographie : Calcifications intracrâniennes limitées à la région occipitale aussi bien à droite qu'à gauche vues de face.

Toxoplasmose : déviation du complément :

++ (1/5) + (1/15) + (1/30).

Chez la mère le test est négatif.

OBSERVATION N° 9

(Communiquée par le Docteur Etienne)

G... Patrick, 28 mois, né le 2-2-51.

Strabisme, chorioretinite, hydrocéphalie légère.

Né en Côte d'Ivoire.

Père : 41 ans, toujours en bonne santé. Ictère à 18 ans, oreillons à 35 ans, part en Côte d'Ivoire en janvier 1950. Crises de paludisme, pas d'alcoolisme.

Mère : 24 ans, toujours en bonne santé, grossesse normale, sauf paludisme pendant la grossesse.

Accouchement par césarienne, phlébite dans les suites de couches.

L'enfant à la naissance pèse 3.130 gr., crie tout de suite, prend le sein normalement.

Le strabisme apparaît à un mois, marche à 14 mois, est atteint de paludisme avant le retour en France.

A l'heure actuelle :

Strabisme.

F.O.D. : gros foyer de chorioretinite, sous-maculaire, le long des vaisseaux inférieurs très pigmentés.

F.O.G. : mêmes lésions au niveau de la macule.

Radiographie du crâne : un certain degré d'hydrocéphalie avec élargissement des sutures, petit foyer de calcification dans la région pariétale gauche.

Rérologie : B.W., Kahn, Meinicke : négatifs, chez la mère et l'enfant.

Toxoplasmose. Déviation du complément :

L'enfant : + (1/5), négatif aux autres dilutions.

La mère : +++ (1/5) + (1/20) ± (1/40).

OBSERVATION N° 10

(Service du Professeur Paufigue)

S... Nicole, 11 ans, Villeurbanne.

Strabisme convergent.

Aurait eu des convulsions à 6 mois, porte des verres depuis l'âge de 6 ans.

Strabisme convergent œil droit. Pas d'élément paralytique.

V.O.D. : 1/20.

F.O. : Papille pâle, pigments noirs en grains sur la macula.

V.O.G. : 2/3.

F.O. : Pseudo-papillite hypermétropique.

Toxoplasmose.

Dévation du complément.

++++ (1/5), ++ (1/20) + (1/40).

OBSERVATION N° 11

(Clinique du Professeur Bonnet)

F... Christian, 7 ans, Rive-de-Giers.

Nystagmus bilatéral.

A l'examen on note : un nystagmus bilatéral, léger strabisme divergent de l'œil droit, pas de paralysie oculaire. F.O. normal.

Examen O.R.L. : nystagmus pendulaire, sans secousse rapide, ayant tous les caractères d'un nystagmus congénital.

Au Barany : le nystagmus réagit normalement (apparition de la secousse rapide en I), la déviation est normale. Pas de vertiges, ce qui est pratiquement constant à cet âge. Par contre, le nystagmus ne devient pas rotatoire en III, ce qui est habituel en présence d'un nystagmus congénital.

Pas de calcifications craniennes.

L'interrogatoire de la famille permet de préciser qu'il s'agit d'un nystagmus héréditaire, un oncle et un grand-père maternel de l'enfant étant atteints de nystagmus.

Toxoplasmose.

Dévation du complément :

+ (1/5) + (1/20).

OBSERVATION N° 12

(Service du Professeur Paufigue)

G... Annette, 6 ans.

Cicatrice d'inflammation chronique d'uvéite, pas de lésions du fond d'œil, pas de signes rétinien.

Intervention : iridectomie large qui permet de voir le fond d'œil, pas de lésions rétinien.

Radiographie du crâne : pas de calcifications.

Toxoplasmose :

Déviatiôn du complément.

+ (1/5) + (1/20) + (1/40).

Chez la mère :

+ (1/5) + (1/20) + (1/40).

OBSERVATION N° 13

(Service du Professeur Paufligue)

M... Claude, 4 ans, Annecy.

Microphtalmie de l'œil gauche, colobome du nerf optique.

Œil droit normal, radiographie du crâne normale.

Toxoplasmose :

Déviatiôn du complément.

++ (1/5) + (1/20) + (1/40) + (1/80).

Chez la mère :

+ (1/5) + (1/20) + (1/40).

Chez le père :

Négative.

OBSERVATION N° 14

(Clinique du Professeur Bernheim)

M... Santo, né le 31 mai 1952, St-Jean-de-Maurienne.

Janvier 1953 : Encéphalopathie avec hyperthermie et crises oculogyres, fréquentes crises de contractures en opisthotonos. P.L. : 1 élément ; alb. : 0,30 ; sucre : 0,60.

La radio du crâne ne montre pas de calcification.

Toxoplasmose :

Déviatiôn du complément.

+ (1/5) + (1/20).

OBSERVATION N° 15

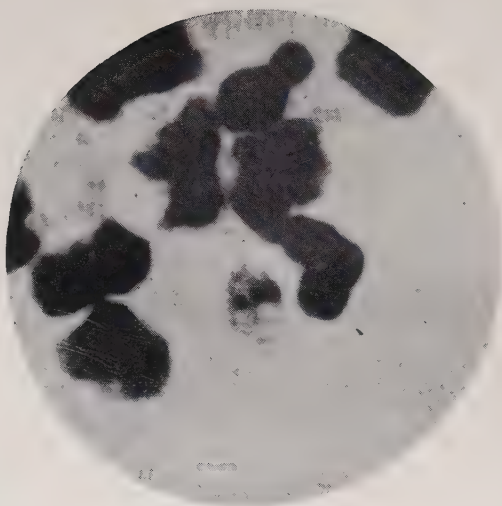
(Clinique du Professeur Bernheim)

M... Gérard, 4 ans.

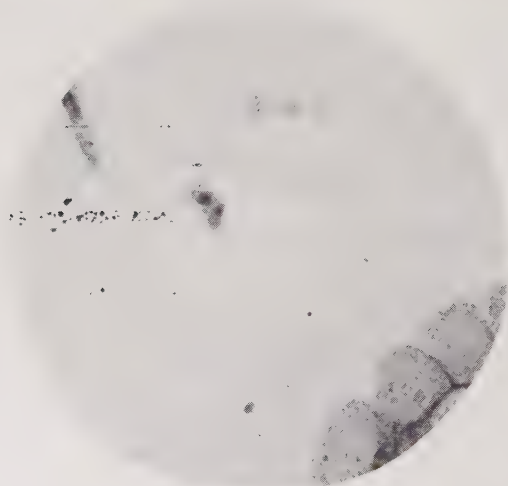
Maladie de Little.



Ous N° 7 Calcifications occipitales.
Cliché I



Obs. N° 18. — C... Daniel.
Toxoplasmes sur un frottis d'aphte.
(Grossissement 2.600.)
CLICHÉ II



Obs. N° 30. — B... Jean-Claude.
Toxoplasmes sur un frottis amygdalien.
(Grossissement 2.600.)
CLICHÉ III

Père de 40 ans en bonne santé, éthylique. Mère 27 ans, également en bonne santé.

Poids à la naissance : 3.250 gr. S'assoit à 15 mois, marche à 18 mois, puis commence à ne plus savoir marcher, de même que son psychisme régresse. Il a cessé de parler il y a un an. Ne reconnaît pas sa famille. Actuellement grand infirme psychomoteur, présentait une rigidité de décérébration avec psychisme inexistant, ne mange plus qu'à la sonde. Maladie de Little.

F.O.D. : Pas de foyer de chorioretinite.

Aspect poivre sel des pigments rétinien. Aspect analogue aux deux yeux.

F.O.G. : Une branche artérielle est réduite à un cordon blanc. Aucun foyer de chorioretinite.

Radiographie du crâne : pas de calcifications.

Toxoplasmose : déviation du complément.

+ (1/5) + (1/15) + (1/30).

OBSERVATION N° 10

(Clinique du Professeur Bernheim)

B... René, 12 ans.

Maladie de Little.

Encéphalopathie congénitale, maladie de Little et Chorée. Membre inférieur en contracture avec rétraction tendineuse surtout marquée à gauche.

Radiographie du crâne : pas de calcifications.

Toxoplasmose : déviation du complément.

+ (1/5) + (1/15) + (1/30).

OBSERVATION N° 16

(Communiquée par le Docteur L. Gaillard)

C... Serge, 3 ans, Lyon.

Grosse hypotrophie, atrophie corticale.

A.H. : Mère de 29 ans, père 32 ans en bonne santé.

A.C. : Une sœur de 6 ans et un frère de 2 ans en bonne santé.

A.P. : Poids à la naissance 3.800 gr. A toujours été hospitalisé. A deux mois, il est soigné pour pneumonie, puis ostéomyélite du fémur gauche, soigné à la pénicilline.

Il est ensuite traité pour eczéma staphylococcique, otite et crises de dyspnée asthmatiforme à répétitions avec foyers pulmonaires accompagnées de tétanie.

Passe un an dans une maison d'enfants où il est considéré comme très retardé et hypotrophique. Fait un séjour de trois mois à Giens.

Examiné au mois d'octobre 1953, ne dit pas un mot, tient à peine debout, propreté nulle, dévore, pas de troubles digestifs, ronfle beaucoup.

Grosse hypotrophie, hypotonie musculaire globale avec hyperlaxité articulaire, aréflexie due peut-être à l'hypotonie. Pâleur, gros foie, grosse rate. S'amuse comme un enfant d'un an.

Fond d'œil : Papilles décolorées en voie d'atrophie à bords assez nets. Pas de lésion chorio-rétinienne.

L'examen radiologique osseux ne montre aucune anomalie. Par contre, on voit des traces de muthanol dans les fesses.

Radiographie du crâne : pas de calcifications à retenir.

Encéphalographie : Atrophie corticale avec dilatation des sillons corticaux, dilatation ventriculaire et cisternale.

L.C.R. normal.

Examens pratiqués :

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Nelson négatif.

Hémogramme :

G.R. : 4.000.000.

G.B. : 8.800.

Poly. Neutro : 46.

Eosino. : 2.

Lympho. : 48.

Mono. : 4.

Ponction biopsie du foie : foie subnormal, sans sclérose, à signaler quelques discrets nodules inflammatoires à cellules souches.

Toxoplasmose.

Déviatiou du complément.

++++ (1/5) ++++ (1/20) +++ (1/40).

Examens pratiqués chez la mère :

B.W. négatif.

Déviatiou du complément. Toxoplasmose.

++ (1/5) + (1/20) + (1/40).

La comparaison de ces observations nous paraît d'ores et déjà instructive sur la valeur de la réaction de fixation du complément que nous avons utilisée.

L'observation N° 7 présente un tableau typique de toxoplasmose congénitale. A elles seules la présence de lésions

choriorétiniennes et celle de calcifications cérébrale évoquent la toxoplasmose. Sabin considère en effet que 9 fois contre une, cette association signe la toxoplasmose. On sait d'autre part la fréquence de la microphthalmie dans la toxoplasmose congénitale, associée de façon très caractéristique à une cataracte avec secclusion pupillaire qui rend le fond d'œil inexplorable, alors que l'œil opposé présente un foyer caractéristique de choréïdite (Devries; Binkhorst; Lelong, Renard, Joseph et Desmots; François). Dans ce cas, une réaction de F.C. prend toute sa valeur. La présence d'anticorps dans le sang indiquant que la dernière poussée évolutive n'est pas très ancienne.

Le strabisme d'apparition précoce est fréquent dans la toxoplasmose congénitale (42 % des cas, Hogan; 40 %, Lavat; 48 %, François); le plus souvent convergent, il est attribué aux lésions choriorétiniennes de la région maculaire qui gênent la vision, il est un phénomène de compensation. Le strabisme peut cependant, dans certains cas, être de nature paralytique encéphalitique. Les observations 8, 9, 10 groupent trois cas de strabisme. Dans le premier cas il s'agit d'un enfant de 7 ans 1/2, il est accompagné de pseudo-colobome maculaire et de calcifications cérébrales. La réaction positive nous paraît donc très significative. Que le test soit négatif chez la mère ne nous étonne pas outre mesure, car l'enfant est âgé de plus de 7 ans et le test de la mère a eu le temps de se négativer. Dans l'observation 9, la positivité des sérums de la mère et de l'enfant est un argument précieux pour l'étiologie toxoplasmique de cette encéphalopathie avec choriorétinite, hydrocéphalie légère et calcifications cérébrales. A l'opposé, dans le troisième cas (N° 10), il n'y a en faveur de la toxoplasmose que la F.C.

L'observation 11 nous présente un nystagmus congénital associé à un strabisme congénital. En fait, l'interrogatoire nous apprend qu'il s'agit d'un nystagmus héréditaire qu'il paraît donc imprudent d'attribuer à la toxoplasmose. Même chez l'enfant on peut donc rencontrer des réactions positives qui n'expliquent pas forcément les troubles dont on recherche l'étiologie.

Dans l'observation 12, nous rencontrons une uvéite chronique sans cause et sans lésion du fond d'œil, ni calcification cérébrale. La réaction est positive chez la mère et l'enfant; c'est sans doute un gros argument de probabilité.

Enfin, avec les dernières observations, nous rencontrons une série d'encéphalopathies pour lesquelles la réaction sérologique a posé la question de la toxoplasmose plus qu'elle ne l'a résolue. nous semble-t-il. Constatons simplement la présence de deux *maladies de Little*, que nous pouvons joindre à celles que nous avons rencontrées au Vinatier dans les examens systématiques et nous avons signalées au chapitre précédent. Deux encéphalopathies dont l'une (N° 13) s'accompagne de microphthalmie avec colobome du nerf optique et dont l'autre n'a pas de caractère particulier (N° 14). La dernière observation mérite qu'on envisage très sérieusement la possibilité d'une toxoplasmose : l'atrophie optique isolée sans lésion de rétinite, associée à une atrophie corticale et au retard mental, n'évoquent guère à eux seuls la toxoplasmose. Cependant la positivité de la réaction chez la mère et l'enfant conduit à suspecter raisonnablement cette étiologie.

B. — MALADIES ACQUISES

Nous avons pu recueillir 12 cas de maladies acquises, pour lesquelles la réaction a été positive.

OBSERVATION N° 18

(Clinique du Professeur Sedallian)

C... Daniel, 6 ans 1/2, Lyon.

Stomatite aphteuse, déviation du complément positive, découverte du toxoplasme sur les frottis d'aphtes.

Entre dans le service le 25 juillet 1953, car il souffre depuis 5 jours d'une stomatite aphteuse avec température à 39°.

Il s'agit en effet d'une stomatite aphteuse généralisée, avec impétigo de la commissure labiale droite, qui se développe sur un état dentaire très mauvais.

On trouve de plus une adénopathie sous-maxillaire et carotidienne, à laquelle s'ajoutent de nombreux ganglions axillaires et inguinaux. Le reste de l'examen est négatif, la rate n'est pas perçue.

Evolution : Il s'est agi d'une stomatite bénigne améliorée par le traitement local (nitrate d'argent, novar).

Examen de sang :

Numération : Globules rouges : 4.000.000 ; Globules blancs : 9.000.

Formule :

Poly. Neutro. : 55.

Eosino. : 4.

Lympho. : 16.

Mono. : 25.

Examens sérologiques :

Réaction de Paul et Bunnell : négative.

Toxoplasmose :

Déviation du complément :

23-7-53 : $+$ (1/5) $\pm$ (1/20).

3-8-53 : $+$ (1/5) $\pm$ (1/20).

Examen direct.

Deux toxoplasmes typiques accolés par leur face ventrale sont découverts sur un frottis d'aphte (Dr Garin). (Cf. microphotographie n° II).

Epidémiologie.

La mère a une déviation du complément négative.

Le père a une déviation du complément $+$ (1/5) $\pm$ (1/20).

Inoculation. — Trois souris sont inoculées avec la sérosité des aphtes et sacrifiées un mois après : elles ont une ascite modérée, dans laquelle on ne peut pas trouver la présence de toxoplasme. Même résultat au 2^e passage.

— Deux souris inoculées avec du broyat de ganglion. même résultat.

Biopsie ganglionnaire : L'examen histo-pathologique (Dr Potton) montre un aspect profondément remanié, disparition complète des îlots lymphoïdes et homogénéisation de la coupe... Aspect de réaction lympho-réticulaire et œdémateuse de type inflammatoire subaiguë sans caractère spécifique.

OBSERVATION N° 19

C... Isabelle, 4 ans.

Angine, éosinophilie, déviation du complément positive.

Cette petite fille, habitant un bourg de l'Isère, avait été présentée à la consultation O.R.L. de l'Hôpital de la Croix-Rousse, qui l'adresse aussitôt au service des maladies infectieuses.

L'enfant, qui a toujours été délicate et a eu une pneumonie il y a deux ans, souffre d'une angine depuis huit jours, avec dysphagie et température à 38°. Angine érythémateuse sur les amygdales très hypertrophiées, s'accompagnant d'une importante adénopathie sous-angulo-maxillaire. La rate n'est pas perçue.

Prélèvement de gorge et culture : Bacille d'Hoffmann.

Examen de sang : 4-8-53 9-8-53

Numération :

Globules rouges	4.950.000	4.700.000
Globules blancs	19.000	12.000

Formule :

Poly. Neutro.	34	56
Eosino.	18	12
Lympho.	43	25
Mono.	5	7

Examens sérologiques :

Réaction de Paul et Bunnell : négative.

Toxoplasmose :

Déviation du complément : ++++ (1/5) + (1/20) ± (1/40).

OBSERVATION N° 20

(Service du Docteur Naussac)

B... Chantal, 12 ans, Lyon.

Encéphalite léthargique.

A.H. et C. : Parents en bonne santé, 6 frères et sœurs en bonne santé.

A.P. : Bonne santé habituelle, réglée depuis février.

Début brutal, une après-midi, par des céphalées avec diplopie et vomissements, puis vertiges le lendemain, ascension thermique.

A l'entrée dans le service, le 22 septembre 1953, température à 37° ; dort en chien de fusil le dos tourné à la lumière, n'est pas hargneuse ; après l'examen, dort en décubitus dorsal, sans changer de position, le bras posé le long du corps, le sommeil est calme. On constate :

1° Raideur méningée, dominant à la nuque ;

2° Réflexes tendineux normaux ;

3° Paralyse oculaire bilatérale des deux III avec nystagmus paralytique et dysnergie des mouvements du globe. Il s'agit donc plus de parésie que de paralysie, la dominante étant sur le droit

inférieur donnant le faciès d'Hutchinson et le droit interne, léger ptosis.

Donc paralysie nucléaire des deux III type von Economo.

Evolution : Il persiste une paralysie de fonction vers la gauche avec nystagmus paralytique de ce côté lorsque la petite malade quitte le service, au mois d'octobre, en gardant une diplopie.

Traitement : Salicylate de soude.

Examens pratiqués :

Cuti-réaction : négative.

Radiographie du crâne normale.

Electro-encéphalogramme : normal, pas d'anomalie indiquant la souffrance cérébrale.

Hémogramme :

Poly. Neutro. : 52.

Eosino. : 2.

Lympho. : 7.

Mono. : 36.

Séro-diagnostic leptospirose :

Pomona : négatif.

Canicola : négatif.

Grippoty. : négatif.

Ictéro-hémorragiae : légèrement positif au 1/10.

Toxoplasmose : déviation du complément :

++ (1/5) + (1/20) + (1/40).

OBSERVATION N° 21

(Service du Docteur Naussac)

C... Roger, 5 ans, St-Maurice-de-Bugest.

Encéphalite locale. Réaction lymphocytaire du L.C.R.

Pas d'antécédent particulier.

Aurait eu mal aux oreilles quelques jours avant sa maladie, sans qu'aucun signe ne fasse penser à une otite.

Pendant huit jours l'enfant change de caractère, s'amuse moins, se plaint de maux de tête et vomit quelquefois.

Le 26-7-53, à l'entrée dans le service : enfant endormi répondant bien aux questions, température à 38°.

Raideur méningée assez importante avec Kernig ; paralysie du facial droit de type central ; paralysie oculaire assez complète semblant être une paralysie de fonction dans les mouvements de latéralité vers la gauche ; pas d'autre atteinte des nerfs crâniens.

Réflexes rotuliens et achilléens non obtenus.

Pas de diminution de force segmentaire.

Fond d'œil : pas d'œdème.

Le reste de l'examen viscéral est négatif.

Ponction lombaire : Réaction cellulaire minime avec hyperalbuminose et hyperglycorachie (uniquement des lymphocytes).

On élimine une encéphalite suppurative à germes banaux, un Guillain-Barré, une poliomyélite et l'on pense à une encéphalite à virus inconnu. On rattache enfin ce cas à une petite épidémie observée dans une maison d'enfants voisine.

Tuberculose : cuti-réaction = 0.

Evolution : La paralysie oculaire a cédé en trois jours. Puis successivement réapparaissent les réflexes achilléens, puis rotuliens, enfin l'intégrité du facial. L'enfant a présenté une éruption qui a été considérée comme médicamenteuse.

On revoit l'enfant au mois de septembre pour constater une guérison parfaite sans aucune séquelle motrice, sensorielle ou caractérielle.

Traitement : A reçu successivement 13.000.000 d'U. de Pénicilline, puis 8 gr. d'auréomycine. Un traitement salicylé associé au début provoqua une néphrite bénigne.

Examens de laboratoire :

Ponction lombaire : 180 lympho. Alb. 0,81 ; sucre 0,88.

Hémogramme : Poly neutro 52.

Lympho 36.

Mono 12.

Sérologie :

Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke : négatives.

Recherche des agglutinines froides : négative.

Réaction de Paul-Bunnell : négative.

Réaction de Hirst : négative.

Séro-diagnostic leptospire : négatif.

Toxoplasmose :

Déviation du complément :

++ (1/5) + (1/20) + (1/40).

OBSERVATION N° 22

B... Raymond, 16 ans, Lyon.

Réaction méningée. Sérodiagnostic leptospire positif.

Début brutal par des céphalées, douleurs lombaires, température à 39°5. Les jours suivants : vomissements, constipation ; la température s'élève jusqu'à 41°5.

A l'entrée dans le service, le 15-9-53 · raideur méningée, réflexes normaux, examen viscéral négatif. Fond d'œil : R.A.S.

Evolution : Traité à la Tifomycine, la température tombe en 48 h. Apparition de petites nodosités rouges de la taille d'une tête d'épingle, aux mains et à la poitrine.

Examens pratiqués :

Cuti-réaction tuberculose négative.

Vitesse de sédimentation 55 %.

Hémogramme :

Poly. neutro. 58.

Poly eosino. 2.

Moyens mono. 9

Lympho. 27.

Sérologie :

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Fixation du compl. pour Ornithose, psittacose = 0.

Réaction de Paul-Bunnell négative.

Sérodiagnostics leptospires :

	25-9	16-10
Pomona	Faibl. positif 1/1000	+ 1/100
Canicola	Positif 1/100	+ 1/10
Grippotyph.	Faibl. positif 1/100	+ 1/100
Ictér. hém.	Faibl. positif 1/1000	+ 1/1000

Inoculation au cobaye :

Leptospirose ictéro hemorrhagiae.

Toxoplasmose :

Déviation du complément :

18-9 + (1/5)

25-9 ++ (1/5) + (1/20) + (1/40).

Epidémiologie : Bains dans la Saône jusqu'à l'époque de la maladie.

OBSERVATION N° 23

(Communiquée par le professeur Bonnet)

B... Aissa, 37 ans.

Uvée récidivante hypopyon évoluant depuis dix ans, avec aphtose et adénopathie généralisée.

Sujet nord-africain, célibataire, né dans la région de Constantine, manœuvre.

Prisonnier en Allemagne pendant 5 ans, en 1943, se réveille un matin avec l'œil gauche rouge et douloureux et voyant moins bien. L'épisode dure une quinzaine de jours, mais semble s'être reproduit plus ou moins périodiquement.

A son retour en France, étant encore militaire, il présente une éruption sur le scrotum et la muqueuse linguale. Quelque temps après, il contracte une blennorragie soignée à l'hôpital militaire de Lyon.

Retourne en Algérie en 1945 jusqu'en janvier 1952. Pendant cette période, rien à signaler, si ce n'est la réapparition périodique des douleurs oculaires, ainsi qu'une diminution de la vision de l'œil gauche. Rentré en France, il continue à souffrir de mêmes incidents jusqu'au mois d'août 1952, où, un matin, en se réveillant, il s'aperçoit qu'il n'y voit plus de l'œil gauche. Enfin une nouvelle poussée le fait entrer dans le service du Professeur Bonnet au mois de septembre 1952.

A l'examen alors pratiqué :

Œil G : Reliquat d'iritis ancien, sous forme de synéchies tenaces que rien ne pourra libérer. Ex. F.O. : Papille blanche, atrophique, avec des vaisseaux extrêmement grêles, disparaissant à petite distance de la papille. Il s'agit d'un œil complètement aveugle par embolie de l'artère centrale.

Œil D. : Légère hyperhémie conjonctivale, sans cercle périkératique ; l'iris est mobile sans synéchies. Le F.O. est normal.

V.O.G. : L'œil perçoit juste les projections lumineuses.

V.O.D. : 10/10.

Par ailleurs, on s'aperçoit que le malade présente des aphtes sur le voile du palais et le scrotum. On pense qu'il y a relation entre cette éruption et l'uvéite. Enfin une adénopathie prédominant sur le territoire des ganglions sous-angulo-maxillaires, cervicaux et inguinaux.

Le reste de l'examen viscéral est négatif, la palpation de l'hypocondre droit est un peu douloureuse, pas de rate, T.A. = 15/8.

Tuberculose : Cuti-réaction +++.

Evolution :

Depuis cette période le malade présente un état chronique récidivant qui se caractérise de la façon suivante :

1° Uvéite récidivante à hypopyon. L'état oculaire, qui s'était amélioré dans le courant du mois d'octobre, est resté bon jusqu'au mois de janvier 53. A cette époque, nouvelle poussée d'iritis de l'œil droit, puis au mois d'avril, nouvelle poussée bilatérale avec énorme tyndall à gauche, plus léger à droite et apparition de nouvelles synéchies. Septembre 53 : Œil D. : gros trouble dans le vitré antérieur, gros flocons dans le vitré postérieur. Papille normale avec des veines pâles. Périphlébite et atrophie de la rétine, la macula a l'apparence d'un trou rouge orangé bordé de pigments.

2° Une éruption qui évolue par poussées indépendantes des récidives oculaires. Il s'agit d'aphtes prédominant sur le voile du palais, la luette, les gencives, ainsi que sur la verge et le scrotum, où il existe des plaques aphteuses prurigineuses. A différentes périodes, on trouve sur le corps et la paume des mains tantôt une pyodermite qui laisse des cicatrices, tantôt des lésions maculaires sur la paume des mains et la plante des pieds, accompagnées de nouures sur les jambes et de lésions acnéiformes du visage. En somme, lésions d'aspect très polymorphe, sans caractère net, se succédant dans le temps. Les lésions les plus constantes étant les aphtes de la bouche et des parties génitales.

3° Les adénopathies multiples prédominant dans la région sous-angulo-maxillaire, cervicale inguinale et évoluant par poussées.

Malgré différents essais de traitement (pénicilline, auréomycine, vaccins sous-cutanés, quinacrine, vitamines), la maladie évolue, désespérante de chronicité, l'état général allant en s'aggravant.

Examens de laboratoire :

	Sept. 52	Mai 53
Hémogramme		
Globules rouges	4.000.000	3.740.000
Globules blancs	7.800	9.600
Poly. neutro.	57	64
Poly. éosino.	2	3
Lympho.	14	14
Mono	13	12
Moyens M.	12	6

Myélogramme normal.

Biopsie ganglionnaire (oct. 52) : Examen histo-pathologique d'un ganglion sus-claviculaire (Prof. Guichard) : aspect d'adénite inflammatoire subaiguë simple, disparition des centres clairs, raréfaction du tissu lymphoïde, hyperplasie réticulo-endothéliale et fibreuse de toutes les voies caveuses, pas de polynucléaires, pas de lésions tuberculeuses.

Epreuves sérologiques :

Tests hépatiques normaux.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Sérodiagnostic leptospire négatif.

Sérodiagnostic typhique négatif.

Sérodiagnostic malte négatif.

Toxoplasmose :

Déviation du complément :

++++ (1/5) +++++ (1/20) +++++ (1/40) +++ (1/80)
 +++ (1/160) + (1/320).

Recherche du toxoplasme dans les frottis d'aphtes négatif.

Inoculations :

Elles furent d'abord tentées alors qu'on recherchait le virus de la maladie de Behcet. Le Dr Courtieu a bien voulu nous communiquer les résultats des inoculations pratiquées à l'Institut Bactériologique de Lyon.

Le 9-12-52 : Inoculation d'un aphte buccal :

— à 4 souris -intracrânienne) : crèvent toutes du 6 au 8-1-53 (épizootie). A partir du cerveau d'une de ces souris, passage à : 4 souris I.C. Vivantes le 4-3-53.

1 lapin I.C.

— à 1 lapin par scarifications cornées, crève le 29-12. A partir du cerveau, passage à un 2^e lapin en scarifications : vivant le 4-3-53.

— à un hamster intrapéritonéal : vivant le 4-3-53.

Inoculation aphte scrotal :

— à 4 souris I.C. : 1 crève en 48 heures ; 3 crèvent du 7 au 9-1-53 (épizootie).

Passage à 4 souris I.C. : 2 crèvent en 24 heures ; 2 vivantes le 4-3-53.

— à un lapin, scarifications cornée : vivant le 4-3-53.

Le 4-3-53, la toxoplasme n'étant pas cherchée à cette époque, on abandonne les recherches.

Au laboratoire de parasitologie : Aphte local inoculé à 5 souris en vue de la toxoplasmose. Vivantes 3 mois après, elles sont sacrifiées. On ne trouve pas de toxoplasme.

L.C.R. : 2 inoculations successives à 2 souris sacrifiées 3 mois après : on ne trouve pas de toxoplasme.

OBSERVATION N° 24

(Service du Professeur Paufigue)

P... Christiane, 14 ans, Lyon.

Uvéite bilatérale. Choroi'dite maculaire.

Pas d'antécédent particulier, ses parents, ainsi que ses trois frères et sœur, sont en bonne santé. Elle-même a eu rougeole, coqueluche, oreillons et, il y a deux ans, un abcès cervical traité à la pénicilline. Une percuti-réaction pratiquée à l'école il y a 6 mois fut négative.

Début le 24 août 1953 par un brouillard devant l'œil droit, qui devient rouge 2 jours après, puis l'œil G. est pris à son tour. Céphalées.

A l'entrée dans le service : V.O.D. 1/20 ; V.O.G. 1/30.

Aux deux yeux : Tyndall, descémétite poussiéreuse sale, précipité de sescémétite et cyclite gélatineuse, quelques synéchies n'ont pas lâché. Trouble du vitré.

Fond d'œil D. : Choroïdite maculaire, image stellaire de la macula, les vaisseaux sont irréguliers et tortueux, noyés dans le flou rétinien.

Evolution : amélioration sous l'influence d'un traitement local et général (pénicilline, streptomycine puis auréomycine et terramycine, lait). Amélioration des céphalées, les synéchies ont lâché, le vitré s'est éclairci.

Actuellement (oct. 53) il persiste à droite un œdème papillaire avec une région maculaire toujours remaniée ; à gauche, l'œdème papillaire a disparu, l'image stellaire de la macula persiste. On essaie un traitement à l'isolune, bien supporté.

Examens pratiqués :

Ponction lombaire : 6 éléments ; sucre 1,15 ; alb. 0,35.

Sédimentation 37 %.

Tuberculose : cuti-réaction négative.

Hémogramme :

	5-9-53	26-9	1-10	8-10
G.R.	3.255.000	3.809.000	3.840.000	4.000.000
G.B.	8.600	8.900	9.900	8.700
Poly. neutro.	565	64	62	57,5
Poly. éosino.	2,5	7	7,5	6,5
Lympho.	21	22,5	21,5	26,5
Moyons mono.	7,5	5,5	5,5	7
Mono.	4		3,5	2,5

Sérologie :

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Sérodiagnostic malte + 1/100 (négative).

Toxoplasmose :

Déviati on du complément :

18-9-53 : ++ (1/5) + (1/20) + (1/40).

25-9-53 : ++++ (1/5) +++ (1/20) +++ (1/40) ++ (1/80) + (1/160) + (1/320).

Prélèvement conjonctival pour recherche directe de toxo : négatif.

Epidémiologie : L'enfant a passé son été dans une ferme en Savoie. Dans sa famille vit un chat qui, l'année dernière, a eu pendant très longtemps un « œil rouge qui coulait » et l'enfant a depuis longtemps l'habitude de jouer avec ce chat.

Le chat que nous avons examiné paraît actuellement normal, une déviation du complément pratiquée avec son sang a été négative.

Le sang de la mère de l'enfant fixe le complément + (1/5).

OBSERVATION N° 25

(Service du Professeur Paufigue)

L... Daniel, 7 ans, Vezeroix (Hte-Savoie).

Uvéite postérieure avec gros trouble du vitré.

A.P. : Diphtérie à 3 ans, épisode méningé de 3 ou 4 jours à 4 ans et demi, coqueluche, rougeole.

Actuellement, perte de la vision de l'œil droit remontant approximativement à deux ans, aurait eu l'année dernière une baisse visuelle de l'œil gauche.

Examen oculaire (7 oct. 53) :

V.O.G. 10/10 ; V.O.D. 0.

Fond d'œil gauche : région centrale normale, après dilatation on n'a pas vu de périphlébite.

Œil droit : cornée, pas de cicatrice de plaie, à 5 h au limbe petite tache arrondie ; iris, à 5 h petite synéchie ; cristallin, dépôt pigmenté sur la cristalloïde plus important à 5 h. avec exsudat blanc.

Segment postérieur : gros trouble lamelleux et filamenteux sans points pigmentés, grosse masse vitrénne temporale ; fond d'œil mal vu, proche du décollement dans le secteur nasal supérieur.

Le reste de l'examen viscéral est négatif.

Examens pratiqués :

Tuberculose : cuti-réaction négative.

Hémogramme :

G.R. : 3.620.000.

G.B. : 6.000.

Poly. Neutro. : 63.

Poly. Eosino. : 7.

Lympho. : 22.

Moyens mono. : 5.

Monos : 3.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Toxoplasmose :

Déviation du complément ++ (1/5) + (1/20) + (1/40).

OBSERVATION N° 26

D... Odile, 12 ans, Sevrier (Hte-Savoie).

Uvéite bilatérale. Cuti-réaction tuberculine +++.

A.H. et C. : Mère actuellement traitée en sanatorium depuis

décembre 1952 ; 5 frères et sœurs en bonne santé, tous ont une cuti positive.

A.P. : Depuis décembre 1952, cuti + + +, elle est suivie tous les mois au dispensaire d'Annecy. Conjonctivite subaiguë l'année dernière.

Les troubles visuels remontent à juin 1953, brouillard prédominant à gauche, puis se bilatéralisant et augmentant de jour en jour au point d'empêcher la lecture.

A l'entrée (14 août 1953) :

Conjonctivite folliculaire bilatérale, cornée claire, dépôts blancs agglomérés d'aspects anciens ; pas de Tyndall ; pas de synéchies, cristallin transparent. Gros trouble du vitré antérieur en toile d'araignée.

F.O.D. : Œdème important de la région centrale, papille hyperhémisée rose vif, veines pleines un peu tortueuses brillantes. A la périphérie, dans le champ temporal surtout, traînées de périphlébite.

F.O.G. : Même aspect, moins bien vu.

Examen viscéral négatif, si ce n'est un léger goitre médian sans doute en rapport avec la puberté.

Evolution : Nette amélioration sous l'influence du traitement 40 gr. de streptomycine en un mois.

Traitement — Streptomycine Cy Hg. IV (mal toléré), Calcium.

Examens pratiques :

Tuberculose : cuti-réaction + + +.

Hémogramme :

G.R. : 6.260.000.

G.B. : 9.000.

Poly. Neutro. : 72.

Poly. Eosino. : 3.

Lympho. : 10.

Moyens mono. : 11.

Mono. : 4.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Toxoplasmoses : déviation du complément

	1/5	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
5-8-53	+ + +	+	+			
10-8-53	+ + +	+ +	+ +	+	+	0

OBSERVATION N° 27

(Service du Professeur Paufigue)

B... Paulette, 22 ans, St-Sorlin (Rhône).

Choriorétinite maculaire et para-maculaire. Cuti-réaction tuberculeuse +++.

A.H. et C. : Mère myope, un frère de 23 ans n'y voit pas de l'œil droit, un frère de 20 ans en bonne santé.

Cuti-réaction positive depuis l'âge de 18 ans.

En cousant, s'aperçoit qu'elle ne peut pas faire une reprise ; les objets déformés dansent devant ses yeux, les lettres semblent plus petites, paraissent de couleur mauve, rouge, verte.

Examen oculaire : V.O. 1/3 ; V.O.G. 10/10.

F.O.D. : Chorôidite pigmentée, maculaire et juxte-maculaire.

F.O.G. : Quelques petites zones pigmentées, bien vues à travers une rétine pâle.

Examen viscéral entièrement négatif.

Un bilan complet a été pratiqué au point de vue O.R.L., stomatologie, radiographie du crâne et des poumons.

Traitement : Bevitine, calcium, placenta-fil, cyanure I.V.

Revue au mois de septembre : les lésions choriorétiniennes sont parfaitement cicatrisées et très pigmentées, non seulement sur les bords, mais aussi sur le fond.

Examens pratiqués :

Tuberculose : cuti-réaction +++.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Hémogramme :

G.R. : 3.856.000.

G.B. : 7.400.

Poly. Neutro. : 66.

Poly. Eosino. : 2,5.

Lympho. : 16.

Moyens mono. : 14.

Mono. : 1,5.

Toxoplasmose :

Déviatiou du complément	1/5	1/20	1/40
23-4-53	anti c.	+	+
15-7-53	+++	+	+

OBSERVATION N° 28

(Service du Professeur Paufigue)

L... Armande, 37 ans, Rennes.

Choriorétinite bilatérale, névrite rétro-bulbaire. Cuti-réaction tuberculine +++.

En 1945, état bacillaire, pleurite, persistance de la température avec douleur articulaire au genou. Troubles nerveux : céphalées, dysesthénies des membres inférieurs, vertiges importants.

En 1948, troubles oculaires O.G., petit voile transitoire.

Janvier 1949 : Mauvais état général et baisse visuelle progressive.

Janvier 1950 : O.D. rouge ; photophobie, iritis et foyer de chorio-rétinite.

A l'entrée, on constate :

F.O.D. : A la périphérie, sous le méridien de 7 h. et 8 h., cicatrices pigmentales en deux plages de choroïdite ancienne, papille normale, légèrement jaune chamois.

F.O.G. : Papille normale blanche dans secteur temporal, pas de foyer de choroïdite, mais le long de certains vaisseaux, plages blanches dépigmentées.

Névrite rétro-bulbaire.

On pratique un bilan complet : endocrinien, pulmonaire, neurologique, O.R.L., gynécologique, qui est entièrement négatif.

Radio du crâne : pas de S. formels de néoformation hypophysaire. Possibilité de petites calcifications au-dessus de la clinôïde postérieure.

Vitesse de sédimentation 10 %.

Urée 0,32 p. 1.000.

Cuti-réaction +++.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Toxoplasmose :

Déviation du complément : ++ (1/5) + (1/20).

OBSERVATION N° 29

(Service du Professeur Paufigue)

S... Marie-Louise, 42 ans, La Maix (Côte-d'Or).

Chorio-rétinite du pôle postérieur.

Cuti-réaction tuberculine +++.

A eu 6 enfants en bonne santé. Appendicite en 1935.

En juin 1952, baisse visuelle de l'œil gauche (vision 2/10).
Choroïdite de Jansen, amélioration en fin d'année.

Juillet 1953 : nouvelle baisse visuelle.

O.D. : R.A.S.

O.G. : Papille légèrement œdémateuse, vaisseaux normaux, sans péricapillarité, grandes plages blanches nacrées et placards noirs signant choroïdite ancienne péricapillaire et péri maculaire avec plages blanches de choroïdite disséminée.

Examen général négatif.

Examens pratiqués :

Tuberculose : cuti-réaction +++.

B.W., Kahn, Meinicke négatifs.

Hémogramme normal.

Toxoplasmose :

Déviati on du complément : ++ (1/5) + (1/20).

OBSERVATION N° 30

(Clinique du Professeur Sedallian)

M. B... Jean-Claude, 37 ans, Villefranche-sur-Saône.

Angine fébrile, asthénie persistante, adénopathies multiples, splénomégalie. Présence de Toxoplasme sur un frottis de gorge. Déviation du complément pour la Toxoplasmose négative, puis fortement positive.

Il s'agit d'un homme de 37 ans, marié, père de six enfants en bonne santé. On relève dans ses antécédents une angine diphtérique à l'âge de 12 ans, une cure de hernie inguinale, une appendicectomie, une gastrectomie pour ulcère.

L'histoire actuelle débute le 27 octobre 1953 par une baisse de l'état général, de l'asthénie et de l'anorexie.

Le 30 octobre, la fièvre monte à 39°9, en même temps qu'apparaissent dysphagie, dysphonie et une légère dyspnée.

La température persiste identique entre 38° et 39°5, jusqu'au jour de l'hospitalisation, le 4 novembre. La dysphagie et la dysphonie ont régressé, alors que le malade éprouve encore une grande lassitude et aucun appétit.

L'examen clinique révèle des adénopathies au niveau des territoires sous-maxillaires, inguinaux et axillaires. Ce sont de petits ganglions de la taille d'un flageolet, douloureux et empâtés. L'examen de la gorge montre une angine rouge avec de grosses amygdales. Sur le pilier gauche existe une ulcération d'un demi-centimètre, ovale, recouverte d'un enduit blanchâtre adhérent, bordé d'un mince liseré hémorragique. Il faut noter encore une splénomégalie, la rate dépasse d'un travers de doigt le rebord costal. Le reste de l'examen est entièrement négatif.

Examens de laboratoire : le prélèvement pharyngé montre quelques pneumocoques, mais il n'y a jamais eu de bacilles de Lœffler. La numération globulaire montre une leucocytose à 35.000 globules blancs avec une polynucléose neutrophile à 84 %. Une hémoculture est négative. Les séro-diagnostic pour les Salmonelloses sont négatifs à deux reprises. La réaction de Paul et Bunnell est négative, quantitativement et qualitativement.

Examen pour la Toxoplasmose :

Le frottis de l'ulcération du pilier montre, après une très longue recherche, un élément toxoplasmiforme : la taille, la morphologie, les affinités tinctoriales du noyau et du protoplasme sont celles du toxoplasme. (Microphotographie n° III).

La déviation du complément avec un antigène toxoplasmique pratiquée le 6-11-53, c'est-à-dire environ 10 jours après le début clinique de l'angine est très faiblement positive (+ 1/5). Six jours plus tard, le 12 novembre, la déviation du complément est devenue très positive (+++ 1/5, ++ 1/20, + 1/40).

Le 26 novembre, c'est-à-dire environ un mois après le début de l'affection, nous revoyons le malade. L'apyrexie, qui était survenue vers le 8 novembre, ne s'est pas maintenue ; plusieurs fois le malade a accusé un 38°5 le soir. Le malade reste abattu et las. Par ailleurs, le 24 novembre, il a craché du pus. L'examen de la gorge montre en effet au pôle inférieur de l'amygdale droite une petite ulcération linéaire, blanchâtre, d'un millimètre de large sur un centimètre de long, bordée elle aussi d'un fin liseré hémorragique. Au niveau de l'ancienne ulcération existe une petite cicatrice fibreuse. Le reste de l'examen est négatif, la rate n'est plus perçue. Les ganglions cervicaux postérieurs, sous-maxillaires et inguinaux persistent hypertrophiés. Le rétro-maxillaire droit est douloureux.

Examens de laboratoire : La leucocytose est à 9.000 avec 73 % de polynucléaires. Le frottis de ponction ganglionnaire (ganglion inguinal gauche) montre des lymphoblastes et des lymphocytes d'aspect normal ; mais on est frappé par un grand nombre de petits corpuscules bleuâtres ovalaires de la taille de 5 à 6 μ . Il n'y a pas de noyaux visibles. Ces corpuscules sont soit isolés, soit rassemblés à l'intérieur de cellules macrophages. Il est impossible de dire s'il s'agit de noyaux de polynucléaires ou de toxoplasmes lysés. Les frottis de l'ulcération amygdalienne droite sont envahis de nombreux cocci intracellulaires et l'on n'a pas pu mettre en évidence d'éléments pouvant faire penser au toxoplasme. Enfin la déviation du complément pratiquée le 26-11-53 est fortement positive (+++ 1/5, ++ 1/20, + 1/40, ± 1/80, ± 1/160, ± 1/320).

APHTOSE ET TOXOPLASMOSE.

L'enfant dont l'observation N° 18 nous rapporte l'histoire clinique ne présentait qu'une stomatite banale, la réaction de fixation du complément était faiblement positive. Ce dernier fait nous a pourtant incité à rechercher du toxoplasme dans la sérosité des aphtes buccaux sur un frottis coloré au May-Grunwald-Giemsa. Ce n'est qu'après plusieurs recherches infructueuses qu'il a été trouvé à la périphérie d'une lame une image qui rappelle fortement la présence de deux toxoplasmes accolés par leur face ventrale (Dr J.-P. Garin). On distinguait nettement le protoplasme bleu clair et le noyau rouge sombre. Faut-il sur cette découverte affirmer la toxoplasmose ? En raisonnant en toute rigueur nous ne le pouvons pas, il nous manque jusqu'à maintenant l'argument de l'inoculation, celle-ci étant restée jusqu'à maintenant négative sur les souris. Cette observation, qui scientifiquement n'apporte pas tous les arguments désirables pour affirmer la toxoplasmose, suffit pourtant pour que nous nous posions la question des rapports de la toxoplasmose et des aphtoses d'étiologie inconnue. Nous sommes d'ailleurs tenté de la rapprocher de l'observation N° 23. Il s'agit d'un syndrome typique d'*uvéite à hypopyon*, ou maladie de Behcet. L'association d'uvéite évoluant par poussées successives et d'éruptions aphteuses de la bouche et des organes génitaux, accompagnées de lésions noueuses, constituent un ensemble bien caractéristique. Or, en dehors d'une cuti-réaction positive à la tuberculine, la réaction de fixation du complément intensément positive avec l'antigène de la toxoplasmose est le seul argument en faveur d'une étiologie quelconque. Cependant toutes les inoculations à la recherche d'un virus ou d'une toxoplasmose sont restées négatives. Y a-t-il un lien entre l'uvéite à hypopyon, les aphtoses récidivantes et la toxoplasmose acquise ? On ne peut l'affirmer d'après ces deux observations. Elles suffisent cependant pour qu'à l'avenir nous recherchions cette étiologie au cours de ces affections.

ANGINE ET TOXOPLASMOSE.

Nous rapportons une observation d'un enfant de 4 ans pour qui le test est fortement positif. Cette observation paraîtrait

banale, si une éosinophilie marquée ne lui conférait un caractère particulier qui peut s'inscrire dans le cadre de la toxoplasmose.

Une deuxième observation (N° 30) nous permet de penser que la toxoplasmose peut être en jeu dans certains cas d'angines, en dehors de toute mononucléose. Nous avons, en effet, dans ce cas, en faveur de la toxoplasmose, une courbe croissante du taux des anticorps à la F.C., la découverte sur un frottis de prélèvement amygdalien d'un élément qui ressemble au Toxoplasme, enfin l'allure traînante de l'affection avec adénopathie généralisée. Autant d'éléments qui permettent de suspecter que les muqueuses amygdaliennes et pharyngées peuvent être une porte d'entrée du Toxoplasme et que, dans ce cas, l'angine est le témoin d'une véritable « primo-infection » toxoplasmique.

Ajoutons ici que nous n'avons rencontré dans notre statistique que trois observations de mononucléose infectieuse, l'une chez un adulte est positive + au 1/5, ce qui est peu caractéristique. Les deux autres ont des réactions négatives.

MÉNINGO-ENCÉPHALITES ET TOXOPLASMOSE.

Les toxoplasmoses acquises reconnues chez l'enfant sont des formes encéphalitiques avec réaction albumino-lymphocytaire dans le L.C.R. Nous rapportons deux observations de l'enfant pour lesquelles la réaction sérologique a été positive. En l'absence de toute autre étiologie, la présence d'anticorps toxoplasmiques permet de penser à cette étiologie sans pouvoir l'affirmer, faute de preuve non systématiquement recherchée.

LEPTOSPIROSE ET TOXOPLASMOSE.

Nous rapportons une observation de leptospirose ictéro hémorragique (N° 22) à forme méningée. La nature de l'affection a été prouvée sérologiquement et par inoculation positive au cobaye. Cependant il y a eu une montée du taux des anticorps fixant le complément au contact de l'antigène toxoplasmique.

Doit-on tenir compte de cette réaction de F.C. ? Rappelons que dans la littérature on a signalé plusieurs fois des *leptospires canicola* associées à une réaction de Sabin Feldman positive (WESTPHAL et KNUITGEN ; WESTPHAL et SHULTZ). Les

auteurs concluent dans ces cas à une infection simultanée, le chien étant à la fois réservoir de la toxoplasmose et de la leptospirose canicola. Dans le cas qui nous intéresse, la montée des anticorps fixant le complément plaiderait en faveur de cette double étiologie, explicable également par l'importance épidémiologique du rat dans la toxoplasmose.

Intrigué par ce résultat, nous avons pratiqué systématiquement sur 8 leptospiroses sérologiquement prouvées, la réaction de F.C. 3 furent fortement positives, 2 furent positives + au 1/5, 3 furent négatives.

Nous avons pratiqué la même réaction sur 5 *fièvres typhoïdes*, dans 2 cas la réaction fut très positive.

Faut-il conclure que dans certains cas de maladie infectieuse la réaction n'a pas de valeur spécifique, ou qu'on assiste au cours d'une infection aiguë à une montée du taux des anticorps signant une toxoplasmose latente ? Il faut au moins retenir que dans ces cas la réaction doit être interprétée avec prudence.

UVÉITES, CHORIORÉTINITES ET TOXOPLASMOSE.

En dehors de l'uvéite à hypopion que nous avons décrite à propos des aphthoses et pour laquelle nous avons envisagé la possibilité d'une toxoplasmose, nous avons trouvé, dans notre statistique, 29 cas d'uvéites et chorioretinites acquises. 22 eurent des réactions négatives, 7 des réactions franchement positives. Autrement dit, dans 24 % des cas la réaction fut positive, ce qui est un pourcentage particulièrement élevé par rapport au groupe témoin de donneur de sang. Nous avons pu retrouver 6 observations.

L'observation N° 22 rapporte le cas d'une uvéite bilatérale chez une enfant de 14 ans, uvéite antérieure avec image de choréïdite maculaire. En faveur de la toxoplasmose, nous avons deux réactions de F.C. dont le taux de positivité a été croissant en l'espace de 8 jours pour devenir au deuxième exactement intensément positive. On ne trouve aucune autre étiologie, en particulier la cuti-réaction à la tuberculine est négative. S'agit-il d'une toxoplasmose acquise ? FRANCESCHETTI et BAMATTER ont fait remarquer récemment que beaucoup de toxoplasmoses oculaires considérées comme acquises étaient en fait des rechutes de toxoplasmoses congénitales. Ce fait peu

signalé existe certainement et une toxoplasmose congénitale peut donner lieu à des poussées aiguës de chorioretinite longtemps après la naissance (BINKHORST, 1946 ; HOGAN, 1951) et notre observation N° 7 en est peut-être une illustration. Dans le cas qui nous occupe nous ne pouvons pas absolument éliminer cette éventualité, d'autant plus que nous n'avons pas retrouvé dans le dossier une radiographie du crâne. Cependant il s'agit plus probablement d'une toxoplasmose acquise, car il ne semble pas y avoir au fond d'œil d'image séquellaire. Enfin il y a possibilité de contamination par un chat qui avait présenté un an avant une affection oculaire. Le fait que chez cet animal la réaction de F.C. ait été négative ne suffit pas à ruiner cette hypothèse, car le taux des anticorps d'après les enquêtes systématiques qui ont été pratiquées paraît très labile chez le chat.

Dans l'observation N° 23, il s'agit d'une uvéite postérieure avec gros trouble du vitré chez un enfant de 7 ans. La réaction de F.C. est nettement positive et l'hémogramme révèle une éosinophilie à 7 %.

Avec les dernières observations, nous avons 4 cas d'uvéite et de chorioretinite associées à des cuti-réactions à la tuberculine fortement positives.

Dans l'observation N° 26, en particulier, il est tout à fait logique de rattacher l'uvéite à une étiologie tuberculeuse, bien que la réaction de F.C. ait été fortement positive. Cependant, dans les autres cas particuliers, il est impossible de trancher entre l'étiologie tuberculeuse et la toxoplasmose, l'une et l'autre ne pouvant être affirmées de façon certaine.

En comparant nos résultats avec ceux obtenus par différents auteurs, nous trouvons que WIESMANN et BRUNNER (1952) ont constaté 29,7 % de cas positifs avec la réaction de F.C. dans des cas d'affections oculaires pour lesquelles un examen sérologique avait été demandé. BUSACCA et coll. (1952), sur 100 sujets normaux de 6 à 30 ans, obtiennent 3 réactions positives (1/2 à 1/4), alors que pour 35 chorioretinites, ils trouvent 10 réactions positives (de 1/4 à 1/32), soit 28,6 %. HAGER (1952) obtient des résultats superposables pour 105 malades atteints d'uvéite, ils trouvent 21 fois des tests positifs (20,3 %). Enfin FRANCESCHETTI et BAMATTER, dans 98 cas d'uvéite aiguë, rencontrent 30 réactions positives avec le test de Sabin Feldman ou la réaction de

fixation du complément. Cependant les deux réactions ne furent à la fois positives que dans 7 cas. Les auteurs concluent que la dissociation des deux tests signifie qu'il ne s'agit pas d'une affection récente et qu'il ne s'agit que d'une immunité acquise après un contact probablement antérieur avec le toxoplasme. Il reste cependant le surprenant résultat de WILDER (1952) qui, dans 53 yeux énucléés pour un état douloureux (glaucome, phtisie) après uvéite, rencontre du toxoplasme dans les lésions chorioretiniennes sous forme semi-lunaire isolé ou par paire, ou sous forme de pseudo-kyste. De plus, sur 131 yeux examinés au point de vue histologique avec le diagnostic de tuberculose, 30 montrent des parasites et 3 des bacilles de Koch.

Ces résultats situent bien la question des rapports de certaines uvéites et chorioretinites acquises avec la toxoplasmose. On peut, en particulier, se demander s'il ne s'agit pas de réactions peu significatives dues aux phénomènes allergiques qui ont pu causer l'uvéite, ou au contraire de lésions toxoplasmiques véritables manifestées par les réactions sérologiques. Contre cette dernière hypothèse on peut faire observer que les mères qui donnent naissance à des enfants atteints de toxoplasmose congénitale ne présentent, en règle, jamais de maladies oculaires acquises. En faveur de l'hypothèse, il reste cependant les résultats de WILDER, dont on aimerait pourtant qu'ils fussent appuyés sur des inoculations positives pour ne pas rester simple description morphologique.

TUBERCULOSE ET TOXOPLASMOSE.

Le fait que dans 6 cas d'uvéite acquise, la réaction de F.C. positive s'est accompagnée 4 fois de cuti-réaction très positive soulève aussi la question des rapports de la tuberculose et de la toxoplasmose. Rappelons que HEIN (1952), pratiquant le Dye-Test sur 102 malades atteints de tuberculose, a obtenu 58,5 % de résultats positifs et 13,8 % de résultats douteux. Ajoutons à cela les résultats de Wilder, que nous avons cité plus haut, trouvant du toxoplasme dans des yeux envoyés à l'examen histopathologique avec le diagnostic de tuberculose.

Pour notre part, nos résultats ne sont pas suffisamment nombreux pour que nous ayons une opinion certaine. Nous n'avons relevé dans notre statistique que 9 cas de tuberculose

avérée : 5 tuberculoses pulmonaires, dont deux en pleine évolution, furent négatives et trois cicatrisées (service de maternité) donnent deux résultats positifs ; enfin 4 méningites tuberculeuses donnent deux résultats positifs et deux autres douteux.

CONCLUSION.

Nous résumons dans un tableau statistique le pourcentage des résultats obtenus dans les divers groupes de sujets :

TABLEAU I

GROUPES	NOMBRE TOTAL	NÉGATIFS	POSITIFS	POURCENT.
Donneurs de sang .	105	96	9	8,5 %
Neurologie	56	51	5	8,9 %
Psychiatrie adulte .	63	58	5	7,9 %
Psychiatrie infant..	163	130	33	20 %
Maladies congénit..	29	13	16	55 %
Uvéites et chorio- rétinites acquises	29	22	7	24 %

TABLEAU II

Accouchées apparemment en bonne santé ayant donné naissance à :

GROUPES	NOMBRE TOTAL	NÉGATIFS	POSITIFS	POURCENT.
Enfants sains	32	26	6	18 %
Enfants débiles ..	57	45	12	21 %
Enf. morts in utero	7	4	3	42,8 %
Malformations ...	7	4	3	42,8 %

Ces deux tableaux suffisent à eux seuls à montrer l'intérêt que présente la réaction de fixation du complément que nous avons utilisée dans la toxoplasmose. On voit le fort pourcentage de réactions positives dans des maladies congénitales du nouveau-né pour lesquelles l'examen sérologique nous avait été demandé, ainsi que le pourcentage relativement élevé de réactions positives dans les cas de maladies psychiques de l'enfant. Quant aux chiffres et aux observations que nous rapportons au sujet des maladies oculaires acquises, il nous paraît inté-

ressant de les comparer avec des résultats concordants publiés déjà dans la littérature sans que nous puissions encore tirer une conclusion de cette question complexe.

Nous retiendrons également l'intérêt que l'on aura à rechercher systématiquement la toxoplasmose dans les aphtoses d'étiologie inconnue : une réaction positive nous ayant incité à rechercher le toxoplasme sur des frottis d'aphtes, nous pensons en avoir rencontré.

Enfin, au cours de certaines maladies infectieuses aiguës et en particulier leptospirose et typhoïde, de même qu'au cours d'une tuberculose, il nous semble qu'on doive interpréter avec prudence les réactions sérologiques positives. Cependant, au cours d'une angine, même non accompagnée de mononucléose, une réaction de fixation du complément positive nous paraît acquérir une valeur beaucoup plus réelle.

De toute façon, cette interprétation sera rendue plus libre si on se rappelle que la réaction sérologique ne nous fait connaître que la présence d'anticorps et non pas forcément celle d'une maladie, le meilleur argument en faveur de celle-ci étant une montée progressive de la positivité de la réaction au cours d'examens successifs.

CONCLUSIONS

1° La toxoplasmose humaine est due à « *Toxoplasma gondii* », protozoaire mobile, se reproduisant par division binaire et par schizogonie. On le rencontre souvent dans les tissus sous sa forme de résistance, c'est-à-dire multiplié dans un pseudo-kyste. On ne lui connaît pas de cycle. Son action pathogène pourrait s'exercer par l'intermédiaire d'une toxo-toxine.

On doit distinguer la toxoplasmose congénitale et la toxoplasmose acquise. La première se présente avec des formes aiguës, subaiguës et latentes. De la seconde on connaît des formes exanthématisques, encéphaloméningées, lymphadéniques, auxquelles il faut ajouter des formes oculaires dont la réalité est encore livrée à la discussion. L'avenir montrera si d'autres formes peuvent être imputées à la toxoplasmose.

2° Le laboratoire offre 3 méthodes de diagnostic qui doivent être conjuguées le plus souvent possible :

a) Recherche directe du parasite dans les tissus et les liquides humoraux. Les organes le plus souvent atteints semblent être le cerveau, la rétine, le myocarde et la rate.

b) L'inoculation au cobaye, à la souris, au Hamster et au rat est souvent infructueuse. On s'attachera dans ces cas à rechercher une toxoplasmose latente provoquée par l'inoculation, par des passages en série et des tests sérologiques pratiqués sur les animaux avant et après l'inoculation.

c) Deux tests sérologiques sont à retenir :

— Le test tinctorial, Dye-test de Sabin-Feldman, test quantitatif précis. Il exige une souche de toxoplasme toujours disponible et surtout un « facteur accessoire » que nous avons renoncé à nous procurer.

— Le test de fixation du complément met en jeu des anticorps différents de ceux du précédent, sa spécificité paraît égale au premier.

3° La toxoplasmose est une zoonose ubiquitaire : le réservoir biologique est donc très étendu. Les animaux les plus contagieux pour l'homme semblent être le lièvre, le lapin, le rat, le chien, le chat et le pigeon.

La transmission de la toxoplasmose d'un individu à un autre peut s'effectuer par l'intermédiaire d'ecto-parasites vecteurs ou par des contacts directs et indirects (urine, excréments, liquides humoraux). Le parasite pénètre surtout par les muqueuses.

La transmission de la mère à l'enfant se fait par voie placentaire, puis, après la naissance, par le lait. Il semble que la maladie puisse être héréditaire pendant plusieurs générations.

4° Des enquêtes systématiques que nous avons pratiquées avec la méthode de fixation du complément que nous décrivons, nous retenons :

7 à 9 % des sujets sains ont des anticorps à des taux faibles.

Ce chiffre s'élève à 20 % dans un service de psychiatrie infantile et atteint 55 % dans un groupe de maladies congénitales.

Dans un service de maternité, nous trouvons 18 % de cas positifs chez des mères ayant donné naissance à des enfants sains et 21 % lorsqu'il s'agit de débiles. Cette proportion s'élève notablement dans des cas de mort in utero et de malformations du nouveau-né.

5° Parmi les maladies pour lesquelles nous avons rencontré une réaction positive, nous retenons surtout :

— Une aphtose (pour laquelle nous croyons avoir rencontré deux toxoplasmes sur un frottis d'aphte) et une uvéite à hypopyon avec aphtose.

— Des uvéites et des chorioretinites acquises pour lesquelles nous avons 24 % de cas positifs. Cependant l'association fréquente d'une réaction positive avec une cuti-réaction très positive à la tuberculine (4 cas sur 6 que nous décrivons) nous incite à une interprétation prudente des résultats.

— Par ailleurs, sur 9 cas de tuberculose pulmonaire ou méningée, nous avons rencontré 4 réactions positives.

— L'association fréquente de fixations du complément positives avec des cas avérés de leptospirose ictéro-hémorragique (9 leptospiroses 4 fois positives) et de fièvres typhoïdes (5 fièvres typhoïdes 2 fois positives) nous invite à la même prudence dans l'interprétation des résultats au cours de certaines maladies infectieuses aiguës.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
GARIN.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 25 Novembre 1953

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS, COONEY, ADAMS, KABLER. — Experimental Toxoplasmosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 70, 258-260, (Fév.) 1949.
- ADAMS, HORNS, EKLUND. — Toxoplasmosis in a large Minnesota family. *Journ. of Pediatrics*, 28, 165-171, 1946.
- ADAMS, KABLER, COONEY, ADAMS. — Diagnostic Tests for Toxoplasmosis. *Pediatrics Springfield*, 4, 490-497, 1949.
- ADIE. — Note on a parasite in the sparrow. *Indian Med. Gaz.*, 43, 176-180, 1908.
- ANSARI, MINOU. — Présence de toxoplasmes dans des frottis de conjonctive palpébrale humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 41, 463-464, 1948.
- ARAGAO Henrique de BEAUREPAIRE. — Observações sobre algumas hemogregarinas das aves. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 3, 54-64, 1911.
- Considérations sur les hémogrégaires des oiseaux. *C.R. Soc. Biol.*, 113, 214-216, 1933.
- ARANTES J.-B. — Toxoplasmosse evolução de toxoplasma canis no systema nervoso do pombo e as leões por elle produzidas. *Brasil Med.*, 28, 114, 1914.
- BAMATTER. — La Toxoplasmosse. *Annales Paediatrici*, 167, 347-349, 1946.
- La chorioretine toxoplasmique. *Ohptalmologica*, 114, 340-357, 1947.
- Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. *Bibliotheca Paediatrica*, S. Karger, Bales, 48, 60 pages, 1949.
- Deux maladies infectieuses à transmission uniplacentaire : rubéole et toxoplasmosse. *Arch. Suisse Neuro-Psych.*, p. 384, 1950.
- Neuere gesichtspunkte in des toxiplasmoseforschung. *Wien. Klin. Woch.*, 64, 185-189, 1952.
- La toxoplasmosse chez l'animal et chez l'homme. *Médecine et Hygiène*, n° 138, 139, 142, 1949.
- La toxoplasmosse. *Médecine et Hygiène*, 10, 419-420, 1952.
- Toxoplasmosis. Mit besonderer Berücksichtigung der Embryopathia toxoplasmotica. *Ergebn. Inn. Med. u. Kinderh.*, 3, Neue Folge 651-828, 1952.

- BAMATTER, SUTER, LEUENBERGER, ROTH. — Demonstration über tierexperimentelle Untersuchungen mit toxoplasma. *Schweiz. Zeits. F. Path. U. Bakt.*, 11, 531-538, 1948.
- BARBAGALLO, SANGIORGI. — Sul comportamento elettroforetico delle sieroproteine di soggetti con prove cutanee e tintoriali positive per la toxoplasmosi. *Bull. Soc. Ital. Biol. Cpes.*, 27, 90-91, 1951.
- BARNETT, LEBHAR, LONGWORTH. — Congenital toxoplasmosis : case report with review of animal contacts. *Connecticut M.J.*, 16, 731-736, 1952.
- BARRERA J.-M. (de la) et RIVA A. — Toxoplasma du cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 97, 416-417, 1927.
- BAUER. — Toxoplasma Gondii : untersuchungen über widerstands fähigkeit gegen physikalische und chemische einflüsse. *Zeitschr. F. Tropmed. V. Parasit.*, 3, 497-499, 1952.
- BEVERLEY, BEATTIE. — Standardisation of the dye-test for toxoplasmosis. *J. Clin. Path.*, 350-353, 1952.
- BIAGI, FRANCISCO. — Cutirreacciones con toxoplasmina en tampico. *Rev. Med. del Hosp. Gen.*, 14, 191-195, 1951.
- BINKHORST. — Chorioretinitis toxoplasmatica. *Opht.*, 113, 239, 1947.
- Toxoplasmosis. Report of four cases, with demonstration of parasites in one case. *Ophth.*, 115, 65-77, 1948.
- Toxoplasmosis. A clinical serological, and histopathological study with special reference to the eye manifestations. Stenfert Kroese, Leiden, 1948.
- Zur Klinischen diagnose des augentoxoplasmose. *Schwerz Ges. F. Pädiatric Congrès 12 juin 1948, Zurich.*
- BINKHORST, LORENTZ de HASS. — Chorioretinite centrale et encéphalite, deux cas. *Nederl. Tijd. Geneesk.*, 90, 455-458, 1946.
- BIOCCA. — Osservazioni sulla posizione sistematica del toxoplasma. *Riv. Parassitol.*, 10, 73, 1949.
- La toxoplasmosi, aspetti biologici. *Recenti Prog. Med.*, 11, 77-82, 1951.
- BLANC. — Sur un cas de toxoplasmose canine observée en Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 10, 377, 1917.
- BLANC, BRUNEAU. — Préparation d'un sérum animal neutralisant le virus de la toxoplasmose. *Bull. Acad. Nation. Méd.*, 134, 240-244, 1950, et *Arch. Inst. Pasteur du Maroc*, 4, 291-297, 1951.
- BLANC, BRUNEAU, CHABAUD. — Quelques essais de transmission de de la toxoplasmose par Arthropodes piqueurs. *Ann. Inst. Pasteur*, 78, 277-280, 1950, et *Arch. Inst. Pasteur du Maroc*, 4, 298-303, 1951.
- BLANC, HINTERMANN. — Un cas de toxoplasmose canine observée au Maroc. Grande réceptivité du « *Xerus getulus* » à l'infection expérimentale. *Arch. Inst. Pasteur du Maroc*, 3, 618-621, 1949.

- BLAND. — Glandular fever I. An experimental investigation. *Lancet*, 2, 521-524, 1930.
- Glandular fever II. The protozoal nature of the experimentale disease. *British J. of Exp. Pathology*, 116, 311-319, 1931 et *Proc. Roy. Soc. Med.*, 23, 166- , 1931.
- BOEZ. — Schizogonie et lesions pulmonaires dan sun cas de toxoplasmosse spontanée chez un chien. *C.R. Soc. Biol. aPris*, 85, 479, 1921.
- BOISSEAU, NODENOT. — Un cas de toxoplasmose spontanée du cobaye observé à l'Institut Pasteur de Brazzaville (A.E.F.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 29, 135-141, 1936.
- BONAMOUR. — Le colobome maculaire, séquelles de toxoplasmosse. *Bull. Soc. Opht. de France*, 9, 993-997, 1949.
- BONSER. — Fatal intussusception of the canine caecum associated with the presence of toxoplasma in the circular muscle of the ileum. *J. Path. Bact.*, 62, 650-653, 1950.
- BORN. — Natürliche Toxoplasma-Infektionem beim Huhn Tierärztl. Umschau, 6, 27, 1951.
- BOURGUIGNON. — Un syndrome nouveau d'origine toxoplasmique vraisemblable. *Sem. Hôp. Paris*, 26, 472-473, 1950.
- BOURRET. — La toxoplasmosse des lapins à St-Louis-du-Sénégal. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 4, 373, 1911.
- BRENNAN, BROWN, WARREN, VRANIAN. — A syndrome characterized by generalised cutaneous eruption, chorioretinitis and eosinophilia, probably due to chronic toxoplasma infection. *Ann. J. Med.*, 7, 431-436, 1949.
- BRINI. — Considérations générales à propos de la toxoplasmosse latente. *Bull. Soc. Opht. France*, 9, 961-963, 1949.
- BRUG, den HEYER J.-K., HAGA. — Toxoplasmosse du lapin aux Indes Orientales Néerlandaises. *Ann. Parasitol. hum. et comp.*, 3, 232-238, 1925.
- BRUG, VOS. — Toxoplasmosis hominis. *Ned. Tijdschr. Geneesk*, 86, 2956, 1942.
- BRUTSAERT. — La toxoplasmosse humaine et son diagnostic. *Revue Belge Path. Méd. Exp.*, 21, 261-276, 1951.
- BUCALOSSI. — Relationes. Primus Congressus Ophtalmologiae, Rome, 1953.
- BURKINSHAM, Kisman SORSBG. — Toxoplasmosis in relation to mental deficiency. *Brit. Med. J.*, 702-704, 1953.
- BUSACCA, NOBREGA, TRAPP. — Considérations sur 23 cas de chori-rétinites chez des sujets adultes porteurs d'anticorps toxoplasmiques. *Bull. Soc. Tr. Opht.*, 306-313, 1950.
- BUSACCA, NOBREGA, GIOVANONNI. — Recherches cliniques et expérimentales sur la toxoplasmosse avec localisation oculaire. *Arch. d'Opht.*, 12, 681-691, 1952.
- BUTTITA. — Sugli antigeni deviandi il complemento nella toxoplasmosi. *Boll. Soc. Ital. Sper.*, 28, 332-334, 1952.

- BUTTITA, TERRANA. — Risultati di intradermoreazione alla toxoplasmina eseguita sistematicamente in un gruppo di ammalati. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 27, 88-90, 1951.
- CAGLIERIS, PÒRТА. — Considerazione interno alla toxoplasmosi dell'adulto. Société Italienne de Neurologie, XI^e Congrès National, Naples, mai 1952. In *Acta Neurologica, Année VII*, p. 540-544, août 1952.
- CALLAHAN. — The incidence of toxoplasmic infection in the St Louis Area. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 59, 68-70, 1945.
- CALLAHAN, RUSSEL, SMITH. — Human toxoplasmosis. Clinico pathologic study with presentation of five cases and review of the literature. *Medecine*, 25, 343-397, 1946.
- CALLOT, PUECH. — Toxoplasmoses du rat blanc. *Ann. Parasit. Humaine et Comparée*, 27, 51-53, 1952.
- CAMPBELL, CLIFTON. — Adult toxoplasmosis in one Family. *Brain*, 73, 281-290, 1950.
- CARINI. — Reproduction expérimentale de la toxoplasmosis du lapin. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 4, 518, 1911.
- CARINI, MACIEL. — Toxoplasmosis naturelle du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 681, 1913.
- Infections de toxoplasmosis et de paralysie bulbaire infectieuse par les muqueuses saines. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 7, 112-114, 1914.
- Quelques hémoparasites du Brésil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9, 247, 1916.
- CARINI, MIGLIANO. — Sur un toxoplasme du cobaye (toxoplasma caviae). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9, 435, 1916.
- Toxoplasmes (ou hémogregarines ?). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9, 262-265, 1916.
- CASTELLANI. — Note on certain protozoon-like Bodies in a case of protracted fever and splenomegaly. *J. of Trop. Med.*, 17, 113, 1914.
- Note on two protozoal organismus. *Far East Trop. Med.* (C.R. 3^e congrès biennal Saïgon), 113-118, 1914.
- CATHIE, DUDGEON. — The laboratory diagnosis of toxoplasmosis. *J. Clin. Path.*, 2, 259-265, 1949.
- CHALMERS, KAMAR. — Toxoplasma pyrogenes Castellani. *J. Trop. Med.*, 23, 48, 1920.
- CHAMBERLAIN, DOCTON, COLE. — Toxoplasmosis. II. Intrauterin infection in dogs, premature birth and presence of organism in milk. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 82, n° 2, 198-200, 1953.
- CHATTON, BLANC. — Notes et réflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmosis du Gondi. *Arch. Inst. Past. Tunis*, 10-1-40, 1917.
- Prédilection du rhipicephalus sanguineus pour le Gondi. Son rôle probable de vecteurs de la toxoplasmosis. *Arch. Inst. Past. Tunis*, 10, 281, 1917-1918.
- CHARRIÈRE. — Considérations générales sur la Toxoplasmosis. Thèse Lyon 1951.

- CHRISTIANSEN. — Toxoplasmosis hos harer in Danmark. *Medlemsblad for den danske dejrslægeforening*, 31, 93, 1948.
- CHRISTIANSEN, SIIM. — Toxoplasmosis in hares in Danmark. *Lancet*, 260, 1.201-1.203, 1951.
- COHRS. — Frühstadien der encephalomyelitis toxoplasmotica beim tier. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 168, 226-236, 1952.
- Die Entmarkungs-Enzephalitis (Hard-pad disease) des Hundes. *Dtsche Tierärztl. Wschr.*, 58, 129-134, 1951.
- Toxoplasmose Enzephalitis des Hundes. *Dtsche Tierärztl. Wschr.*, 58, 161-163, 1951.
- COLES. — Blood parasites found in mammals, birds and fishes. *Parasitology*, 7, 17, 1914.
- CORMIO. — Toxoplasmose spontanée du lapin. *Patologica*, 15, 87, 1933.
- COULON. — Présence d'un nouvel encéphalitozoon (encephalitozoon brumpti) dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet atteint de méningite suraiguë. *Ann. Parasitologie*, 7, 449, 1929.
- COULSTON. — The coccidial nature of « avian toxoplasma ». *J. Parasitol.*, 28, p. 16 (supp. déc.), 1942.
- COUTELEN. — Existence d'une encéphalite toxoplasmique spontanée chez les Wombats. Un toxoplasme nouveau, toxoplasma wengoni, parasite de phascolumys Mitchelli (Australia). *C.R. Soc. Biol. Paris*, 110, 1.245, 1932.
- Existence des toxoplasmes chez les Lacertiliens. Un toxoplasme nouveau chez un Iguane de la Trinité. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 110, 885, 1932.
- Existence d'une toxoplasmose spontanée et généralisée chez le furet. Un toxoplasme nouveau « toxoplasma laidlawi », parasites du mustela. (Puturius, var, furor.) *C.R. Soc. Biol. Paris*, 111, 284, 1932.
- COUTELEN, BIGUET, DOBY, DEBLOCK. — Toxoplasmose des vertébrés poïkilothermes. Unité ou pluralité des espèces de toxoplasmes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 45, 539-546, 1952.
- COVALEDA, CALVO, DURALL. — Acerca de la vitalidad y conservacion de las cepas de toxoplasma gondii. *Laboratoire* (Granada), 13, 1-8, 1952.
- COWEN, WOLF. — Toxoplasmosis in the monkey acute final infection experimentally produced in a young « Macaca mulatta ». *J. Inf. Dis.*, 77, 144, 1945.
- Experimental congenital toxoplasmosis :
- I. — The vagina an a portal of entry of toxoplasma in the mouse. *J. Exp. Med.*, 92, 393-402, 1950.
- II. — Transmission of toxoplasmosis to the placenta and fetus following vaginal infection in the pregnant mouse. *Ibidem*, 403-416.
- III. — Toxoplasmosis in the offspring of mice infected by the vaginal route. Incidence and manifestations of disease. *Ibidem*, 417-429.

- Experimental congenital toxoplasmosis : lesions in offspring of mice infected with toxoplasma by vaginal route ; observations on associated Hepatic injury. *J. Neuropath. et Exp. Neurol.*, 10, 142-157, 1951.
- Genital and secondary lesions in the mouse infected with toxoplasma by the vaginal route. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.*, 10, 1-15, 1951.
- Lesions in the offspring of mice infected with toxoplasma by the vaginal route. Observations on associated hepatic injury. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.*, 10, 142-157, 1951.
- CROSS. — A cytologic study of toxoplasma with special reference to its effect on the host's cell. *J. Infect. Dis.*, 80, 278-296, 1947.
- CROSS, ANIGSTEIN. — The inflammatory reaction to toxoplasma in the omentum and peritoneal fluid of the mouse. *Am. J. Trop. Med.*, 29, 473-481, 1949.
- CUBONI. — La toxoplasmosi vie di propagazione. procedimenti diagnostici. *Ann. D. San. Publica.* (Rome), 12, 3-12, 1951.
- CUTELIN. — Existence d'encéphalite toxoplasmique spontanée chez les Wombats. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 110, 245, 1932.
- DAVEL, ELST, WINSSER, THIEL, VERLINDE. — Een toxoplasma-stam, tijdens het leven geïsoleerd uit de liquor cerebrospinalis van een zvigeling. *Mschr. Kindergeneesk.*, 16, 1, 1948.
- DEBRÉ, MORRICONACCI, MANDE, LAVAT. — Sur la toxoplasmose. *Soc. Ped. Paris*, 18 janvier 1949. In *Arch. Franc. Pédiatric*, 6, 95-96, 1949.
- DELTHEIL. — Etat actuel de la question toxoplasmose. *Thèse méd.* Paris, 1946.
- DEKKING. — Toxoplasmosis as a cause of congenital ocular abnormalitis. *Ophthalmologica*, 117, 1, 1949.
- DEVRIES. — Discussion de la communication de Pesme et Delbès. *Bull. Soc. Franc. d'Opht.*, 61, 138, 1948.
- DONTENWILL. — Intrauteriner fruchttoed und toxoplasmose. *Geburtsch. und Frauenheilk*, 2^e année, Heft 9, 792-799, 1951 (sept.).
- DREXLER. — Un cas de toxoplasmose périodique de l'adulte. *Wien. Ztschr. F. Inn. Med. U. Ihre Grenzgebiete*, 33, 195-200, 1953.
- DUBOIS. — Contribution à l'étude de diagnostic clinique et biologique de la toxoplasmose. *Thèse Méd.*, Paris, 1950.
- EICHENWALD. — Human toxoplasmosis. *Cornell M. J.*, 4, 8-15, 1949.
- Experimental toxoplasmosis :
 - I. — Transmission of the infection in utero and through the milk of of lactating female mice. *Ann. J. Dis. Childr.*, 76, 307-315, 1948.
 - II. — Effect to sulfadiagine and antiserum on congenital toxoplasmosis in mice. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 71, 45-49, 1949.

- ENGLESON. — Toxoplasmosis in children with reference to one particular case. *Acta Paediatrica*, 35, 258-267, 1948.
- Studies of toxoplasmodic family. Sulphatiasole prophylaxis. *Acta Paediatrica Stockholm*, 37, 359-362, 1949.
- EYLES. — Toxoplasma in the Norway rat. *J. Parasitology*, 38, 226-229, 1952.
- EYLES, COLEMAN. — Tests of 2,4 — diaminopyridines on toxoplasmosis. *Publ. Health. Rep.*, 67, 249-252, 1952.
- FANKHAUSER. — La toxoplasmose du chien. *Méd. et Hyg.*, 8, 81, 1950.
- Toxoplasmose-Enzephalitis beim Hund. *Schweiz. Arch. Tierhk*, 92, 217-227, 1950.
- Toxoplasmose beim Hund. *Schweiz. Med. Wschr.*, 81, 336, 1951.
- Zwei neue Fälle von Toxoplasmose beim Hund. *Schweiz. Arch. Tierhk*, 93, 13-22, 1951.
- Encéphalite toxoplasmique chez le chien. *Méd. et Hyg.*, 9, 253, 1951.
- Encephalitis und Hard-pad-symptom beim Hund. (Eine Kritische Übersicht). *Schweiz. Arch. Tierhk*, 93, 715-730 et 796-821, 1951.
- Toxoplasmose Encephalitis beim Hunde. *Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych.*, 69, 391-397, 1952.
- Die Toxoplasmose de Hundes. *Wien. Tierärztl. Monatsschr.*, 39, 457-466, 1952.
- Die Toxoplasmose de Tiere. *Wiss. Tag. Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung u. Behämpfung des Anthroprozoonen*, Berne, 31, 1, 1953.
- FARQUHAR. — Congenital toxoplasmosis, report of two cases in twins. *Lancet*, 2, 562-564, 1950.
- FARQUHAR, TURNER. — Congenital toxoplasmosis, report of two cases. *Arch. Dis. Childh.*, 24, 137-142, 1949.
- FARREL, DOCTON, CHAMBERLAIN, COLE. — Toxoplasmosis I. « Toxoplasma » isolated from swine. *Amer. Journ. Veter. Res.*, 13, 181-185, 1952.
- FEDOROVITCH. — Hémoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. *Ann. Inst. Pasteur*, 30, 249, 1916.
- FEIGELSOD, BERTHEAUD. — Contribution à l'étude biologique de la toxoplasmose. *Thèse Paris*, 1951.
- FELDMAN, SABIN. — Skin reactions to toxoplasmic antigen in people of different ages without known history of infection. *Pediatrics*, 4, 789-804, 1949.
- FINDLAY, MIDDLETON. — Epidemic disease among the voles (microtus) with special reference of « toxoplasma ». *J. Animal Ecology*, 3, 150-160, 1934.
- FINKE. — Die Bedeutung der kongenitalen Toxoplasmose für die Geburtshilfe. *Geburtshilfe u. Frauenheilk*, 10, 719-730, 1950.
- FISCHL. — Ein Beitrag zur Kenntnis der Encephalitis beim Säugling. *Prager Med. Wschr.*, 22, 307-308, 323-324, 335-336.

- Zur Kenntnis der Encephalitis beim Säugling. *Jahrb. f. Kinderhk.*, 49, 58, 1899.
- FISHER. — Toxoplasma infection in english children a survey with toxoplasmin intradermal antigen. *Lancet*, 261, 904-906, 1951.
- FOIS, VULLO. — Osservazioni sulla reattività cutanea alla toxoplasmina Nella provincia di Sanari. *Pediatria*, 60, 44-45, 1950.
- FRITZ. — Über den nachweis von toxoplasma mittels tierversuch. *Schweiz. zeitsch. allg. Path. Bakt.*, 14, 583-586, 1951.
- FRANCESCHETTI, BAMATTER. — Importance des lésions oculaires pour le diagnostic de la toxoplasmose chez l'homme. *Bull. Soc. Franc. d'Opht.*, 60, 184-195, 1947.
- Relations. Primus Congressus Ophtalmologiae, Rome, 1953.
- FRANCHINI. — Observations sur les hématozoaires des oiseaux d'Italie. *Ann. Inst. Pasteur*, 38, 470-515, 1924.
- FRANÇOIS. — Quand devons-nous penser à la toxoplasmose ? *Ann. d'Occ.*, 184, 1.022-1.029, 1951.
- Relations. Primus Congressus Ophtalmologiae. Rome, 1953.
- FRANKE, HORST. — Zur Frühdiagnose und therapie der erwachsenen toxoplasmose. *Deut. Med. Woch.*, 76.
- FRENKEL. — Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (Toxoplasmin). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 634-639, 1948.
- Pathogenisis diagnosis and treatment of human toxoplasmosis. *J.A.M.A.*, 140, 369-377, 1949.
- Uveitis and toxoplasmin sensitivity. *Ann. J. Ophth.*, 32, 127-135, 1949.
- Pathology of chronic toxoplasmosis in the golden hamster. *Amer. J. Path.*, 27, 746-747, 1951.
- FRENKEL, FRIEDLANDER. — Toxoplasmosis, pathology of neonatal disease, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Public Health Service Publication*, n° 141, Washington, 1951.
- FRITZ. — Über die Möglichkeit einer Übertragung von Toxoplasma vom Vorkommen des Erregers bei Tieren. *Revue Suisse de Zoologie*, 58, 449-456, 1951.
- Über Nachweis von Toxoplasma mittels Tierversuch. *Schweiz. Zschr. f. Path. u. Bakt.*, 14, 583-586, 1951.
- GALLY. — Toxoplasmose oculaire. *Thèse Méd.*, Toulouse, 1949.
- GARD. — Toxoplasmosens laboratoriediagnostik och epidemiologi. *Nordisk. Med.*, 45, 352-357, 1951.
- GARD, MAGNUSSON. — A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. *Acta Med. Scandinavia*, 141, 59-64, 1951.
- *Svenska Läkartidn.*, 47, 2.141-2.148, 1950.
- GARD, MAGNUSSON, WAHLGREN, GILLE. — Congenital toxoplasmosis : clinical histopathologic and parasitologic observations during life and at post mortem. *Pediatrics*, 4, 432-442, 1949.

- GARIN. — Etude du toxoplasme et de latoxoplasmose humaine acquise. *Thèse Lyon*, 1953.
- GASSER, SCHWARTZ. — Foetale Missbildungen mit Abnormen Verkalkungen als Folge intrauteriner infektiöser. *Helvetia Paediatrica Acta*, 2, 351-370, 1947.
- GIRAUD, BERNARD, ROBERT, GIRAUD. — Le problème du diagnostic dans la toxoplasmose infantile, à propos de 7 observations personnelles. *Marseille Médical*, 88^e année, 205-212, 1951.
- GIRAUD, RANQUE, BERNARD, ROBERT. — Un cas de toxoplasmose du nouveau-né par inoculation du liquide ventriculaire du cobaye. *Arch. Franc. de Pédiatrie*, 6, 66-68, 1949.
- GIRAUD (H.). — Contribution à l'étude de la toxoplasmose infantile. *Thèse Méd. Marseille*, 1949.
- GIROUD, GAILLARD. — Culture des toxoplasmes dans le poumon de lapin. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 44, 540-542, 1951.
- GIROUD, GRJEBINE. — Fièvres exanthématiques au Moyen Congo et toxoplasmose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 44, 54-57, 1951.
- GIROUD, JADIN, REIZES. — Nouveaux résultats concernant les fièvres avec ulcération ou tache noire et les toxoplasmoses au Moyen Congo. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 44, 422-424, 1951.
- GIROUD, LE GAC. — Mise en évidence de toxoplasmes sur souris inoculées avec des broyats de « thrombicula le gaci » Marc André 1950, recueillis sur *Lemniscomys barbarus striatus* et sur *Mylomys cuninghamei alberti* capturés en Oubangui-Chari. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 45, 449-451, 1952.
- GOTTLIEB. — Valeur préventive du diagnostic de la toxoplasmose chez la femme (en suédois). *Sven. Läk. Tidn.*, 48, 1.272-1.274, 1951.
- GRANDSTRÖM, MAGNUSSON. — Eye symptoms in toxoplasmosis observations on four cases in childhood. *Acta Ophth.*, 26, 223-227, 1948.
- Chorioretinite toxoplasmique avec modifications de la macula, cause de strabisme chez l'enfant. *Arch. Franç. Pédiatr.*, 6, 325-330, 19.
- GROCOTT. — A case of canine toxoplasmosis from the canal zone. *Ann. J. Trop. Med.*, 30, 669-675, 1950.
- GUIMARAES. — Toxoplasmose humana, meningoencephalomyelitis toxoplasmica, ocorrência em adulto e em recém-nascido. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.*, 38, 257-320, 1943.
- GUIMARAES, MEYER. — Cultivo de « toxoplasma » Nicolle et Manceaux, 1909, em culturas de tecidos. *Rev. Brasil. Biol.*, 2, 123, 1942.
- HABEGGER. — Le réservoir biologique animal et sa relation avec l'infection toxoplasmique humaine. *Thèse Genève*, 1953.
- HAGER. — Irgapyrin-therapie Bei Augenerkrankungen. *Ophthalmologia*, 124, 205-220, 1952.
- HARBOC. — Toxoplasma dye-test titers of 1600 blood donors in Oslo. *Act. aPth. Microb. Scand.*, 93, 325-331, 1952.

- HATTIE. — Notes on two cases of naturally occurring toxoplasmosis of the dog in Bagdad. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, p. 273-276, 1932.
- HAVLIK. — Experimentální prenos toxoplasmocy klistérem ornithodoruš mowdata. *Casopis Lekarů Ceskych.*, 90, 1.516-1.618, 1951 (Prague).
- Vyskyt Toxoplasmocy v. Československu. *Ceskoslov. Hygien Epidemiol. Microbio. Prague*, 148-153, 1952.
- HEATH, ZUELZER. — Toxoplasmosis, report of ocular findings in infant twins. *Arch. of Ophth.*, 34, 184-191, 1948.
- HEGNER, WOLFSOD. — Toxoplasma like Parasites in Canaries infected with Plasmodium. *Americ. J. Hyg.*, 27, 212, 1938 et 28, 437, 1938.
- HEIN. — Das verhalten des Sabin-Feldman-Testes und der Westphalschen Komplementbindungsreaktion beim der Lungentuberculose. *Zeitsch. F. Tropenmed. V. Parasit.*, 3, 339-356, 1952.
- HEIDELMAN. — Evaluation of toxoplasma neutralisation test in cases of chorioretinitis. *Arch. of Ophth.*, 33, 28-39, 1945.
- HELLBRUGE, DAHME, HELLBRUGE. — Tierexperimentelle brobachtungen zur diaplazentaren infektion der Toxoplasmen. *Zeits. Fur Tropen Med. und Par.*, 4, 312-322, 1953.
- HEPDING. — Über toxoplasmen (toxoplasma gallinarum) in der retina eines Hühnes und über deren Beziehung zur Hühnerlāmung. *Ztschr. F. In. Parasit. Krank. V. Hyg. der Haustiere*, 55, 109-116, 1939.
- HERMAN. — Toxoplasma in the North American birds ad attempted transmission to canaries and chicken. *Am. J. Hyg.*, 25, 303-312, 1937.
- The relative incidence of blood protozoa in the Cape Cod birds. *Tr. Am. Microscop. Soc.*, 57, 132-141, 1938.
- HERTIG. — Sarcosporidia in the myocardium of premature infant. Report of a case. *Am. J. Path.*, 10, 413-418, 1934.
- HIRATO. — Notes on two cases of toxoplasmosis observed among. Racoondogs in the vicinity of Sapporo. *Jap. J. Vet. Sci.*, 1, 552, 1939.
- HOGAN. — Toxoplasmic chorioretinitis. *Trans. Pac. Coast. Oto Opht. Soc.*, 28, 83-100, 1947.
- Symposium : Toxoplasmosis ; ocular manifestations. *Trans. Amer. Acad. of Ophta. a. Oto.*, 54, 183-189, 1950.
- *Ocular Toxoplasmosis*. *Columb. Univ. Press.*, 1951, New-York.
- *Ocular Toxoplasmosis*. 4^e Panameric. Opht. Congr. Mexico, 1952.
- HULPHERS, LILLEENGEN, RUBARTH. — Toxoplasmosis in Hare and Capercailzie. *Sv. Vet. Tidskd.*, 52, 295-331, 1947.

- HUMPHRIES, GRULEE. — Toxoplasmosis. Methylene blue dye tests and mouse antigene skin test in one hundred two hospitalized children. *A.M.A. Am. J. Dis. Child.*, 84, 580-586, 1952.
- JACOBS, JONES. — The parasitemia in experimental toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, 87, 78-89, 1950.
- JACOBS, JONES, MELTON. — The survival of *Toxoplasma Gondii* in various suspending media. *J. Parasitology*, 38, 293-297, 1952.
- The prevalence of Toxoplasmosis in wild pigeons. *J. Parasit.*, 38, 457-461, 1952.
- JACOBY, SAGORJN. — Human toxoplasmosis in England. Report of a case. *Lancet*, 2, 926-928, 1948.
- JANKU. — Pathogenese und pathologische Anatomie eines sogenannten angeborenen Makula Koloboms in einem Mikophthalmus mit Parasiten in der Netzhaut. *Z. Bl. F. die Ges. Ophthlm.*, 12, 112, 1924.
- JASPER. — Toxoplasmosis in the dog. report of a new case. *J. Ann. Veter. Med. Assoc.*, 118, 22-25, 1951.
- JELKE. — Ein beitrage zur Kenntnis humaner Toxoplasmosis. *Ann. Paediatr. Basel.*, 175, 434-456, 1950.
- Bidrag till kännedomen om human toxoplasmos. *Svenska kartidn.*, 47, 1-19, 1950.
- JOHNSON. — Toxoplasmosis in the pigeon. Annual report of the Gorgas Memorial Laboratory 1943. *Washington D.C. Government Printing Office*, 15-16, 1944.
- JOHNSON, FRIED, BROADUSS, LAMFROM. — Use of neutralizing Antibody Test in Diagnosis of Human Toxoplasmic Chorioiditis. *Arch. of Ophthal.*, 36, 677-684, 1946.
- JUPTNER. — Die Toxoplasmose. *Mediz. Klinik.*, 46, 789-792, 1951.
- KABLER, COONEY. — Toxoplasmosis. *Minnesota Medic.*, 30, 637-639, 1947.
- KASS. — Experimental toxoplasmosis. *Act. Path. Microb. Scand. Suppl.* 93, 231-324, 1952.
- KASS, ANDRUS, ADAMS, TURNER, FELDMAN. — Toxoplasmosis in the human adult. *Arch. In. Med.*, 89, 759-782, 1952.
- KASS, STEEN. — Serological investigations of rabbits experimentally infected with « *toxoplasma gondii* ». *Acta. Path. Microb. Scand.*, 28, 169-173, 1951.
- Aureomycin treatment of acute experimental Toxoplasmosis in rabbits. *Acta. Path. Microbiol Scandinavia*, 28, 169-173, 1951.
- KEAGY. — *Toxoplasma* in the chinchilla. *J.A.V.M.A.*, 116, 15, 1949.
- KEAN, CROCOTT. — Asymptomatic toxoplasmosis. *Ann. J. Trop. Med.*, 27, 745-758, 1947.
- Sarcosporidiosis or Toxoplasmosis in man and Guinea pig. *Ann. J. Path.*, 21, 467-483, 1945.
- Congenital toxoplasmosis. *J.A.M.A.*, 136, 104-108, 1948.
- KEMP, GISELE. — Zur Klinik und Epidemiologie der Toxoplasmose. *Klin. Woch.*, 28, 602-606, 1950.

- KNAPP. — Diagnosis of diseases of the Inner Portion of the eye (toxoplasmosis). *Arch. Opth.*, 32, 430, 1944.
- KOPCIEWSKA, NICOLAU. — Toxoplasmose spontanée du chimpanzé. *C.R. Soc. Biol.*, 129, 179-181, 1938.
- KOZAR. — Attempted adaptation of human toxoplasma to cold blooded animals. *Bull. Stat. Insti. Marin and Trop. Med. G. Dansk Poland*, V. 4 n° 1, 23-28, 1952.
- KOZAR, WYSOCKA, SIKORSKA. — Cas de toxoplasmose congénitale. Valeur des épreuves de laboratoire pour le diagnostic. *Polski. Tygodnik. lekarski.*, Varsovie, 7, 1.165-1.170, 1952.
- KOZAR, WYSOCKA, SIKORSKA. — Recherche sur l'infection par voie buccale par le toxoplasme. *Med. Dosw. Mikrobiol.*, 4, 403, 1952.
- KRISHNAN, CHIRANJI. — Note on finding of toxoplasma cuniculi in two experimental rabbits. *Ind. J. Med. Research.*, 20, 1.049-1.050, 1933.
- KUNERT, JUPTNER. — Untersuchungen über das vorkommen der toxoplasmose. *Geburtsch. v. Franenhk.*, 12, 910-917, 1952.
- KUNERT, SCHMIDTKE. — Transmission de « Toxoplasma Gondii » par les mouches. *Ztschr. F. Hyg. und Infektionskrankheiten*, 136, 163-173, 1953.
- LANDAU. — Glandulär form ev toxoplasmos hos barn. *Nordisk. Med.*, 46, 1.575, 1951.
- LANGHAM, SHOLL. — Canine Toxoplasmosis. *Ann. J. Path.*, 25, 569-571, 1949.
- LAVAT. — Toxoplasmose oculaire. *Bull. Méd. Paris*, 66, 235-236, 1952.
- LAVEN, WESTPHAL. — Die ubertragung von Toxoplasma gondii unter Besonderer Beruchsichtigung des Blutes als Infektionsquelle. *Zeitschr. F. Tropenmed. un Parasitol.*, 2, 221-235, 1950.
- LAVERAN. — Au sujet de l'hématozoaire endoglobulaire de Padda oryzivora. *C.R. Soc. Biol.*, 52, EP-LQ, 1900.
- Nouvelles contributions à l'étude du toxoplasme gondii. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 5, 1915 (7 février).
- LAVERAN, MARULLAZ. — Infection du lapin par le toxoplasma gondii. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 249, 1913.
- Contribution à l'étude morphologique du T. gundi et du T. cuniculi. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 298, 1913.
- Recherches expérimentales sur le toxoplasma gondi. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 460-468, 1913.
- Au sujet des toxoplasmes du lapin et du gondi. *C.R. Acad. Sci.*, 156, 933, 1913.
- Sur deux hémamibes et un toxoplasme du Diothirix luteus. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 7, 21-25, 1914.
- LAVERAN, NATTAN-LARRIER. — Au sujet des altérations anatomiques produites par le toxoplasma cuniculi. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 158, 1913.

- LAVIER. — La Toxoplasmose. *Presse Médicale*, p. 107, 1945.
- LELONG, DESMONTS. — Sur la nature du test de Sabin et Feldman. *C.R. Soc. Biol.*, 146, 207-209, 1952.
- LELONG, RENARD, JOSEPH, DESMONTS. — Un nouveau cas de Toxoplasmose congénitale du nourrisson. *Arch. Franc. Péd.*, 5, 503-505, 1948.
- LELONG, ROSSIER, ALISON, LE TAN VINH, DESMONTS, BOULARD, RIBIÈRE. — Deux cas de toxoplasmose congénitale du nourrisson. *Arch. Franc. Péd.*, 5, 113-119, 1948.
- LELONG, LE TAN VINH, DESMONTS, DUPRÉ-BOUTELOUP. — Un cas de toxoplasmose des nouveaux-nés. Isolement du parasite et étude anatomo-histologique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris*, 13, 541-553, 1951.
- LÉPINE. — Conservation de toxoplasma cuniculi dans le cerveau de la souris. *C.R. Soc. Biol.*, 100, 262-264, 1929.
- LÉPINE, SCHËN. — Infection chronique du névraxe et immunité antitoxoplasmique de la souris. *C.R. Soc. Biol.*, 107, 228-230, 1931.
- LEVADITI. — Au sujet de certaines protozooses héréditaires humaines à localisation oculaire et nerveuse. *C.R. Soc. Biol.*, 98, 297-299, 1928.
- LEVADITI, LÉPINE, SCHËN. — Immunité antitoxoplasmique. *C.R. Soc. Biol.*, 99, 1.130, 1928.
- Mécanisme de l'immunité antitoxoplasmique du névraxe. *C.R. Soc. Biol.*, 99, 1.219, 1928.
- LEVADITI, NICOLAU, SCHËN. — L'étiologie épizootique du lapin dans ses rapports avec l'étude expérimentale de l'encéphalite léthargique. Encéphalitozoon cuniculi n. sp. *Ann. Inst. Pasteur*, 38, 651-712, 1924.
- La nature microsporidienne du virus rabique. *C.R. Soc. Biol.*, 90, 651-712, 1924.
- LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHËN. — Encéphalite spontanée du lapin provoquée par le toxoplasma cuniculi. *C.R. Soc. Biol.*, 97, 1.692, 1927.
- LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, LÉPINE, SCHËN. — Etude sur l'encéphalomyélite provoquée par le toxoplasma cuniculi. *Ann. Inst. Pasteur*, 43, 673-736, 1929.
- LEVADITI, SCHËN. — Nouvelles recherches sur le toxoplasma cuniculi. *C.R. Soc. Biol.*, 99, 1.126, 1928.
- Pénétration et pullulation de protozoaires dans la cellule nerveuse (Neuroprotozooses). *C.R. Acad. Soc.*, 186, 1.584, 1929.
- LEVADITI, SCHËN. — Présence d'un toxoplasma dans l'encéphale du cynocéphalus babuin. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 26, 402-405, 1933.
- LEVADITI, SCHËN, SANCHIS-BAYARRI. — L'infection toxoplasmique expérimentale de l'œil. *C.R. Soc. Biol.*, 98, 1.414-1.419, 1928.
- L'encéphalomyélite toxoplasmique chronique du lapin et de la souris. *C.R. Soc. Biol.*, 99, 38-40, 1928.

- Recherches sur l'encéphalomyélite toxoplasmique du lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 98, 292-296, 1928.
- L'encéphalomyélite toxoplasmique chronique du lapin et de la souris. *C.R. Soc. Biol.*, 99, 37-40, 1928.
- MACDONALD. — Toxoplasmosis. *Brit. Med. J.*, 2, 1.171, 1949.
- MAC FARLANE, RUCHMAN. — Cultivation of Toxoplasma in the Developing Chick Embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 67, 1, 1948.
- MAC HATTIE. — Notes on two cases of naturally occurring Toxoplasmosis of the dog in Bagdad. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Bond.*, 32, 273, 1938.
- MAC INTYRE, TREVAN, MONTGOMERIE. — Observations on canine encephalitis. *Vet. Rec.*, 60, 635-648, 1948.
- MAGNUSSON, WAHLGREN. — Human Toxoplasmosis: an Account of twelve cases in Sweden. *Acta. Path. et Microb. Scand.*, 25, 215-233, 1948.
- MAGNUSSON. — Toxoplasmic Encephalitis in a child infected in utero. *Acta. Psych. et Neurol. Suppl.*, 46, 193-203, 1937.
- MAKSTENIEKS. — Die Hautprobe, Farbstoffprobe und Komplement bindungsreaktion bei der Toxoplasmose. 6^e *Congres International. de Pediatric. Zurich*, 1950.
- MANTZ, DAILEY, GROCOTT. — Toxoplasmosis in Panama: report of two additional cases. *Americ. J. Trop. Med.*, 29, 895-908, 1949.
- MANWELL. — Avian Toxoplasmosis with Invasion of the Erythrocytes. *J. Parasitol.*, 27, 245-251, 1941.
- MANWELL, COULSTON, BINCKLEY, JONES. — Mammalian and Avian Toxoplasmosis. *J. Inf. Dis.*, 76, 1-14, 1945.
- MANWELL, DROBECK. — Mammalian Toxoplasmosis in Birds. *Exper. Parasit.*, 1, 83-93, 1951.
- MANWELL, HERMAN. — Blood parasites of birds of the Sycaruse (N.Y.) region. *J. Parasitol.*, 21, 415-416, 1936.
- MARKHAM. — Spontaneous toxoplasma encephalitis in the guineapig. *Am. J. Hyg.*, 26, 193-196, 1937.
- MAROTEL, PIERRON. — Deux notes de clinique parasitaire sur la coccidiose et de la toxoplasmose. *Rev. Méd. Vét. de Lyon et de Toulouse*, 94, 112, 1943.
- Une nouvelle maladie du lapin français: la toxoplasmose. *Rev. Path. Comp.*, p. 250, 1943.
- MARULLAZ. — Au sujet d'un toxoplasme des oiseaux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 323-326, 1913.
- MELENEY. — Toxoplasmosis mistaken for histoplasmosis in a cat. *Am. J. Trop. Med.*, 25, 163, 1945.
- MELLEGREN, ALM, KJESSLER. — The isolation of Toxoplasma from the Human Placenta and Uterus. *Acta. Path. Microb. Scandinavica*, 30, 59-67, 1952.
- MELLO. — Un cas de Toxoplasmose du chien observé à Turin. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 3, 350, 1910.

- MESNIL. — Réflexions sur le toxoplasma de la toxoplasmose du gondi. *Bull. Inst. Pasteur*, 16, 71, 1918.
- MESNIL, SARRAILHE. — Toxoplasmose expérimentale de la souris ; passage par les muqueuses, conservation du virus dans le cadavre. *C.R. Soc. Biol.*, 74, 1.325-1.327, 1913.
- MEYER, OLIVEIRA (M. X. de). — Conservation of protozoa in tissue cultures maintained at ambient temperature. *Rev. Brasil de Biol.*, 3, 341-343, 1943.
- Results of 3 years' observation of culture of toxoplasma (Nicolle et Manceaux, 1909), in tissue culture. *Rev. Brasil de Biol.*, 5, 145-146, 1945.
- MEYER, ROTH. — Weitere experimentelle Beobachtungen bei der Toxoplasma-Infektion. *Schweiz. Z. Path. Bakt.*, 12, 513-517, 1949.
- MEYER. — The animal kingdom, a reservoir of human disease. *Ann. Int. Med.*, 29, 326-346, 1948.
- MIGLIANO. — Un caso de toxoplasmose canina. *Brazil. Med.*, 26, 273-274, 1912.
- MOLLER. — Toxoplasmosis Vulpis (Fox toxoplasmosis). *Acta Path. Microb. Scand.*, 93, 308-320, 1952.
- MOOSER. — Tarbadillo, an american variety of typhus. *J. Infect. dis.*, 44, 186-193, 1929.
- Toxoplasma in Zuchten weisser Mäuse. *Schweiz. Med. Wschr.*, 80, 1.399-1.400, 1950.
- MORO, GIURANNA. — Su di un caso di toxoplasmosi congenita accertata clinicamente sierologicamente e parasitologicamente con assenza di calcificazioni endocraniche e senza alterazioni anatomo-patologiche a carico della masse encefalica. *La Pediatria*, 58, 567-582, 1950.
- MOURIQUAND, BOULEZ, FAYARD, COMBE. — De la Toxoplasmose. *J. M. Lyon*, n° 729, p. 411, 1950.
- MUHLPFORDT. — Das Verhalten Sacrosporidien infizierter Tiere im Sero-Farbttest auf Toxoplasmose nach Sabin-Feldman. *Zeitschr. F. Tropenmed. V. Parasitol.*, 3, 205-215, 1951.
- Das Verhalten vom Toxoplasma gondii (Stamm BK) in der Gewebekultur. *Ztschft. F. Tropenmed. V. Parasitol.*, 4, 53-64, 1952.
- MURPHY, FLANNERY. — Congenital Toxoplasmosis occurring in Identical Twins. *Ann. J. Dis. Children.*, 84, 223-226, 1952.
- NAJERA. — Les toxoplasmosis : su importancia epidemiologica y sus relaciones con la embriopatia rubeolica. *Ann. Med. Pub. Santa Fé*, 4, 111-186, 1952.
- NEIDITSCH. — Klinische Beobachtungen an einigen Toxoplasmose-fällen sowie sektionsbefunde bei einem menschlichen Falla und bei Teeren. *Schweiz. Med. Wschr.*, 81, 485-491, 1951.
- NICOLAU. — Infection toxoplasmique spontanée du cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 110, 676, 678, 1932.
- Quelques propriétés d'un toxoplasme qui infecte spontanément les cobayes. *C.R. Soc. Biol.*, 110, 763-766, 1932.

- Nouvelles recherches expérimentales sur le toxoplasma caviæ. *C.R. Soc. Biol.*, 113, 706-708, 1933.
- NICOLAU, BALMUS. — Toxoplasma musculi. *C.R. Soc. Biol.*, 113, 1.002-1.005, 1933.
- Toxoplasmose des souris et des cobayes. *C.R. Soc. Biol.*, 115, 959-962, 1934.
- NICOLAU, KOPCIEWSKA. — Rage à virus fixe et toxoplasma caviæ. *C.R. Soc. Biol.*, 113, 855-857, 1933.
- Infection expérimentale des petits oiseaux avec le toxoplasma canis. *C.R. Soc. Biol.*, 119, 976, 1935.
- Toxoplasmose spontanée du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 28, 490-498, 1935.
- La mégamononucléose sanguine dans l'infection toxoplasmique expérimentale. *C.R. Soc. Biol.*, 126, 881-884, 1937.
- Toxoplasmose spontanée du chimpanzé. *C.R. Soc. Biol.*, 129, 179-181, 1938.
- NICOLAU, RAVELO. — La réaction de fixation du complément dans le sérum et dans des extraits d'organes d'animaux atteints de toxoplasmose expérimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 30, 855, 1937.
- NICOLLE, CONOR. — La toxoplasmose du Gondi, maladie naturelle et maladie expérimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6, 160, 1913.
- NICOLLE, MANCEAUX. — Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du Gondi. *C.R. Acad. Sc.*, 147, 763, 1908.
- Sur un protozoaire nouveau du Gondi. *C.R. Acad. Sc.*, 148, 369, 1909.
- Sur un protozoaire nouveau du Gondi. Toxoplasma. *Arch. Inst. Past. Tunis*, 2, 97-103, 1909.
- NOBREGA, REIS. — Toxoplasma of Birds and Mammals Identical. *Arc. Inst. Biol. São Paulo*, 13, 21, 1924.
- NØTZEL. — Tödlich verlaufene Toxoplasmainfektion beim Erwachsenen. *Klin. Wschr.*, 29, 714, 1951.
- NOTT, WRIGHT, BOWIE, BEATTIE. — A case of Toxoplasmosis. *Brit. Med. J.*, 4.633, 905-907, 1949.
- OLAFSON, MONLUX. — Toxoplasma Infection in Animals. *The Cornell Veterinarian*, 32, 176, 1942.
- OTTEN. — Recherches comparatives sur la valeur sérologique de l'épreuve du test coloré de Sabin-Feldman et les réactions de fixation de Westphal pour le diagnostic de la toxoplasmose. *Ztschr. F. Hyg. U. Infektionskrankh.*, 136, 133-140, 1953.
- OTTEN, PIEKARSKI, WESTPHAL. — Die Bedeutung der toxoplasmose für die Veterinärmedizin. *Deut. Tierärztl. Woch.*, 58, 24-6, 1951.
- OTTEN, WESTPHAL. — Beitrag zum Staupedurchbruch nach vorhergegangenen aktiver Immunisierung. Zur Differentialdiagnose: die Toxoplasmose. *Tierärztl. Umschau.*, 3/4, 59, 1951.

- Die Toxoplasmose zur Frage der Berufskrankheit. *Tierärztl. Umschau*, 6, 102-103, 1951.
- OTTEN, WESTPHAL, HENZE. — Toxoplasmose, Staupe, Leptospirose, serologische Untersuchungen über getrenntes und gemeinsames beim Hunde. *Tierärztl. Umschau*, 6 (à paraître).
- OTTEN, WESTPHAL, BAJAHN. — Über das Vorkommen von Toxoplasmose beim Hunde. Statistische Erhebungen. *Monatsh. Prakt. Tierhk.*, 2, 305-308, 1950.
- Zur Epidemiologie der Toxoplasmose. Der Hund als Infektionsquelle des Menschen. *Klin. Wschr.*, 29, 343-346, 1951.
- PAIGE, COWEN, WOLF. — Fetal encephalomyelitis : Prenatal inception of infantile toxoplasmosis : *Science*, 93, 548-549, 1941.
- Toxoplasmosis encephalomyelitis. 5 further observations of infantile toxoplasmosis ; intrauterine inception of the disease, visceral manifestations. *Am. J. Dis. Child.*, 68, 474-514, 1942.
- PELTONEN. — Toxoplasmosis. A case of Family Infection. *Ann. Med. Intern. Fenniae*, 41, 127-133, 1952.
- PERDRAU, PUGH. — The pathology of disseminated encephalomyelitis of the dog. (The nervous form of canine distemper). *J. Bact. and Path.*, 33, 79-91, 1930.
- PERRIN. — Toxoplasma and Encephalitozoon in Spontaneous and in Experimental Infections of Animals. A comparative study. *Arch. of Path.*, 36, 568-578, 1943.
- PERRIN, BRIGHAM, PICKENS. — Toxoplasmosis in Wild Rats. *J. Inf. Dis.*, 72, 91-96, 1943.
- PESSOA, CORREA. — Nota sobre toxoplasmas dos passares. *Ann. Paulist. de Med. E. Cir.*, 20, 103, 1929.
- PIEKARSKI. — Zur epidemiologie der Toxoplasmose. *Zeitschr. F. Parasitenk.*, 14, 388-389, 1949.
- Menschliche Toxoplasmosis Infection in Deutschland. *Die Naturwissenschaften*, 36, 158, 1949.
- Toxoplasma Gondii als Parasit des Menschen und der Tiere. Eine Übersicht. *Zeitschr. F. Parasitenk.*, 14, 583-625, 1950.
- Zur Parasitologie und Serologie der Toxoplasmosis. *Zentralbl. f. Bakt.*, 155, 375-381, 1950.
- Zur Serologie der Toxoplasmose. *Klin. Mbl. Augenhk.*, 119, 1, 1951.
- Ueber Toxoplasmose. *Berliner Medical Zschr.*, 2, 202-203, 1951.
- PIERKARSKI, TOERNE. — Zur Parasitologie, Pathologie und Serologie tödlicher Infektionen mit Toxoplasma Gondii. *Klin. Wschr.*, 28, 606-609, 1950.
- PINKERTON, HENDERSON. — Adult Toxoplasmosis. A previously unrecognized Disease Entity simulating the Typhus-spotted fever Group. *J.A.M.A.*, 116, 807, 1941.

- PINKERTON, WEINMANN. — Toxoplasma Infection in Man. *Arch. Path.*, 30, 374-392, 1940.
- PIXELL. — Notes on Toxoplasma Gondii. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 87, 67, 1913.
- PLATE. — Bref note on the Toxoplasma Pyrogenes Castellani 1913. *J. Trop. Med.*, 17, 98, 1914.
- PLAUT. — The problem of Human Toxoplasma carriers. *Am. J. Path.*, 22, 427-430, 1946.
- PLIMMER. — Notes on the Genus Toxoplasma, with a description of three new species. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, 89, 791, 1916.
- PLUVINAGE. — La Toxoplasmose. *Presse Médicale*, 49, 705-708, 1949.
- La Toxoplasmose humaine. *Presse Médicale*, 6 (déc.) 1949.
 - Encéphalomyélite à toxoplasme. *Encyclop. Méd.-Chir.*, 17053 F., 1950.
 - La Toxoplasmose humaine. *Suppl. Sem. Hôp. Paris*, 30 janvier 1952. Iconographie Méd. du Praticien, n° 9.
- PRATT-THOMAS, CANNON. — Sistemic infantile Toxoplasmosis. *Am. J. Path.*, 22, 779-795, 1946.
- PROWAZEK. — Parasitische Protozoan aus Japan gesammelt von Herrn Fr. Mine in Fukuoka. *Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, 14, 297-302, 1910.
- RAFFAELE. — Sulle cosidette toxoplasmosi dei passeri. *Riv. Malariol.*, XI, fasc. 6, 1932.
- Sul comportamento degli sporozoiti nel sangue dell'ospite. *Riv. Malariol.*, XIII, 395, 1934.
 - Evoluzione di Plasmodium toxoplasma ed' altri micro-organismi negli organi interni dei vertebrali. *Riv. Malariol.*, XVII, 85-100, 1938.
- RATCLIFFE, WORTH. — Toxoplasmosis of captive wild birds and mammals. *Amer. J. Path.*, 27, 655-667, 1951.
- RAY, RAGOVACHARI. — A note on toxoplasma canis infection in a spaniel. *Ind. J. Vet. Sc.*, 11, 28-32, 1941.
- REIS, NOBREGA. — Tratado de doenças das aves. *Edição Instituto Biol. Sao Paulo*, 102-306, 1936.
- RIEGER. — Aspect clinique de la Toxoplasmose acquise de l'adulte. *Klin. Mbl. Augenhk.*, 119, 459-476, 1951.
- RILEY, ARNEIL. — Toxoplasmosis complicated by Chickenpox and smallpox. Report of a case. *Lancet*, p. 564-565, 1950 (18 nov.).
- ROBINSON. — A case of toxoplasmosis with recovery. *Ann. Paediatrici*, Basel 168, 134-137, 1947.
- ROBSON. — Human Toxoplasmosis. A family case study. *Nord-West Med.*, 49, 42, 1950.
- RODANICHE, PINZON. — Spontaneous toxoplasmosis in the guineapig in Panama. *J. Parasitol.*, 35, 152-154, 1949.
- RODHAIN. — Formation de pseudokystes au cours d'essais d'immunité croisée entre souches différentes de Toxoplasmes. *C.R. Soc. Biol.*, 144, 719-722, 1950.

- La grande réceptivité des sciurides aux Toxoplasmoses. *C.R. Soc. Biol.*, 144, 717-719, 1950.
- Infection expérimentale par toxoplasmose de la marmotte en sommeil hivernal. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 31, 487-493, 1951.
- RODHAIN, GEREBITZOFF. — Au sujet de la membrane limitant les pseudokystes des toxoplasmes. *C.R. Soc. Biol.*, 145, 766-768, 1951.
- RODHAIN, HENDRIX. — Un cas d'infection spontanée par toxoplasme de la marmotte. *C.R. Soc. Biol.*, 142, 1593-1599, 1948.
- ROSENBUCH. — Toxoplasmosis avium en los canarios. 7^e réunion de la Soc. Arg. Pathol. Reg. del Norte, 11, 904, 1931.
- ROTH, FRITZ. — Ueber das Vorkommen von Toxoplasma in der Schweiz und die Specicität des Neuralisations Tests. *Schweiz. Zeitschr. Allg. Path. und Bakt.*, 13, 624-628, 1950.
- RUBARTH. — Disc. Magnuson, Wahlgren, *Act. Path. Microb. Scand.*, 25, 235-236, 1948.
- RUCHMANN. — Occurence of toxoplasma neutralizing antibodies in various diseases conditions, *J. Lab. and Clin. Med.*, 33, 87-95, 1948.
- RUCHMANN, FOWLER. — Localization and persistence of toxoplasma in tissues of experimentally infected white rats. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 76, 793-796, 1951.
- RUGHMANN, JOHANSMANN. — Biological properties of a strain of « Toxoplasma » recovered from a fatal case of congenital toxoplasmosis. *Am. J. Trop Med.*, 28, 687, 1948.
- RUCKER. — Seesaw nystagmus associated with choroiditis and positive neutralization test for toxoplasma. *Arch. of Ophth.*, 35, 301-302, 1946.
- SABIN. — Isolation of a filtrable, transmissible agent with « neurolytic » properties from Toxoplasma-infected tissues. *Science*, 88, 189, 1938.
- Identification of the filtrable, transmissible neurolytic agent isolated from Toxoplasma-infected tissue as a new pneumopneumonia like microbe. *Science*, 87, 575, 1938.
- Biological and Immunological identity of Toxoplasma of animal and human origin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 41, 75-80, 1939.
- Toxoplasmic encephalitis in children. *J.A.M.A.*, 116, 801? 807, 1941.
- Toxoplasma Neutralizing antibody in human beings and morbid conditions associated with it. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 51, 6-10, 1942.
- Toxoplasmosis, a recently recognised disease of human beings. *Advances in Pediatrics*, 1, 1-60, interscience Publications N.Y., 1942.
- Toxoplasmosis. *Brennans Practice of Pediatrics*, 4, 43-54, 1943.

- Toxoplasmosis : Diagnosis and Treatment. *Tr. Am. Acad. Opht. and tolar*, 54, 190-204, 1950, et *Am. J. Opht.*, 33, 1255-1268, 1950.
- Complement Fixation Test in Toxoplasmosis and Persistence of the Antibody in Human Beings. *Pediatrics*, 4, 443-453, 1949.
- Symposium : Toxoplasmosis ; diagnosis and treatment. *Trans. Amer. Ac. Opht. Otolar.*, 54, 190-206, 1950.
- SABIN, EICHENWALD, FELDMAN, JACOBS. — Present status of clinical canifestations of toxoplasmosis in man ; indications and provisions for routine serologic diagnostis. *J.A.M.A.*, 150, 1063-1069, 1952.
- SABIN, FELDMAN. — Dyes as microchemical indicadores of new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (Toxoplasma). *Science*, 108, 660-663, 1948.
- Chorioretinopathy associated with other evidence of cerebral damage in childhood. A syndrome of unknow etiology separable of congenital toxoplasmosis. *J. Ped.*, 35, 296-309, 1949.
- SABIN, OLITZKY. — Toxoplasma and obligate intracellular Parasitism. *Science*, 85, 336-338, 1937.
- SABIN, RUCHMAN. — Characteristics of the toxoplasma neutralizing antibody. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 51, 1-6, 1942.
- SABIN, WARREN. — Therapeutic effect of the sulfonamides on infection by an intracellular Protozoon (Toxoplasma). *J. Bact.*, 41, 8, 1941.
- The complement fixation reaction in Toxoplasmic infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 51, 11-14, 1942.
- Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular Protozoon (Toxoplasma). *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 51, 19-23, 1942.
- SACEGHEM. — Observations sur des infections naturelles par Toxoplasma cuniculi. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9, 432-434, 1916.
- SANGIORGHI. — Un nuovo protozoa parassita del « Mus musculus » (Toxoplasma musculi). *Pathologica*, 5, 323, 1913.
- Toxoplasma ratti. *Gior. D.R. Acad. di Med. di Torino*, 4, 20, 383, 1914.
- Toxoplasmas y toxoplasmosis. *An. Med. Publica* (Argentina), 1, 409-417, 1948.
- SARRAILHE. — Notes sur la toxoplasmose expérimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 7, 232, 1914.
- SCHMIDT, HOENSDORF, HOLZ. — Infektions versuche bei poikilothermen Tieren. (Ran esculenta et Natrix natri) bit Toxoplasma Gondii. *Zeitschr. F. Tropenmed. und Parasit*, 3, 500-502, 1952.
- SCHOEN. — Infection spontanée par le toxoplasma cuniculi (Splendore) chez le lapin. *C.R. Soc. Biol.* 109, 1320-1321, 1932.

- SCHRECK, THALMAIR. — Ueber die Bedeutung der Toxoplasmose
Notwendigkeit der Einrichtung einer serologischen Unter-
suchungsstelle für Bayern. *Münch. Med. Wschr.*, 94, 2017-
2019, 1952.
- SCHULTZ, BAUER. — Experimentelle Toxoplasmose. *Klin. Woch.*,
35-36, 850-851, 1952.
- SCHWETZ, GEERINCK. — Sur quelques parasites sanguicoles des
rongeurs de Stanleyville (Congo Belge): Trypanosome
Lewisi, Grahamella et toxoplasma. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 22,
657-661.
- SERGENT. — Parasites des paludismes et toxoplasmes (à propos
de parasites de la caille). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 18,
374-401, 1940.
- SEXTON, EYLES, DILIMAN. — Adult Toxoplasmosis. *The Am. Jour.
of Med.*, 14, 3, 366-377, 1953.
- SIIM. — Acquired Toxoplasmosis. Report of seven cases with stron-
gly positive serologic reactions. *J.A.M.A.*, 147, 1641-1645,
1951.
- Toxoplasmosis acquisita. 7 Tilfælde med ek stærkt posi-
tive toxoplasmareaktioner. *Ugeskr. Laeg*, 113, 353-358, 1951.
- Epidemiological aspects of Toxoplasmosis. 6^e Congrès
International de Pédiatrie, Zürich, Suisse, 1950.
- The histological picture in the lymph nodes in acquired
Toxoplasmosis. 4^e Conférence Internationale de Pathologie
Géographique, Liège, Belgique, 1952.
- Studies on Acquired Toxoplasmosis II. Report on a case
with Pathological Changes in a Lymph node removed at
Biopsy. *Acta Path. Microbs. Scandinavia*, 30, 104-108, 1952.
- Studies on acquired Toxoplasmosis V; Infections mono-
nucleosis followed later by toxoplasmosis in a 21 years
old woman. *Acta Derm. Vener. Suppl. Stockh.*, 29, 323-331,
1952.
- SIIM, ENGELBRECHT, CHRISTENSEN. — Studies on acquired Toxo-
plasmosis III. A publier.
- SJÖGREN. — A case of Toxoplasmotic chorioretinitis cured with
Atebrin. *Brit. J. Ophth.*, 34, 752-753, 1950.
- SJOLTE. — Toxoplasmosis canis. *Skandinavisk Veterinärvidensk.*,
37, 501, 1947, et *Acta Path. Scand.*, 25, LEQ, 1948.
- SPARAPANI. — La Tossoplasmosi dei polli. *La Pediatria*, 58, 411-
414, 1950, et *Profilassi*, 3, 74, 1950.
- SPLENDRE. — Un nuovo protozoa parassita de conigli. *Rev. Soc.
Sao Paulo*, 3, 109, 1908.
- STENN, KASS. — A new toxoplasma antigen for complement fixation
test. *Acta Path. Microbs. Scand.*, 28, 36-39, 1951.
- STRAUB. — Ueber Augentoxoplasmose. *Deutsch. Oph. Gesell.*, 1949.
- Experimentelle toxoplasma-infection an Tierauge Ophtal-
mologen Berich, München, 1951.
- Toxoplasmosis with special references to the ocular
symptoms. *Klin. Mbl. Augenhk.*, 118, 66-75, 1951.

- Unsere Erfahrungen bei der Augentoxoplasmose Erwachsener. *Klin. Mbl. Augenhk.*, 118, 483-499, 1951.
- Augenbefunde bei der mittels des positiven Sabin-Feldman Tests Nachgewiesenen Toxoplasmainfektion des menschnen. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 76, 890-892, 1951.
- STROBEL. — Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Säuglingstoxoplasmose und Klinische Stellungnahme zum Sabin-Feldman Test. *Deut. Med. Woch.*, 76, 1433-1436, 1951.
- STRÖM. — Toxoplasmosis due to laboratory infection in two adults. *Acta Med. Scand.*, 139, 244-252, 1951.
- SULKIN, LODOWSKI, HARTMAN. — Accidental Microscopic finding of Toxoplasma in human blood. *Texas Reports on Biol. et Med.*, 8, 45-51, 1950.
- TADDIA. — Plasmodidi et corpi toxoplasma simili nei passerii del veneto. *Riv. Malariol.*, 17, 237-241, 1938.
- THALHAMMER. — Der Stand des Toxoplasmoseforschung in Wien. *Klin. Woch.*, 63, 565-569, 1951.
- Ueber Embryopathien unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmose. *Wien. Klin. Woch.*, 64, 323-325, 1952.
- Erfahrungen mit Toxoplasmose in Wien. vom November 1949 bis Nov. 1950. *Klin. Med.*, 6, 204-209, 1951.
- THEZE. — Pathologie de la Guyane française, lèpre, filariose, etc., toxoplasmose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9, 467, 1916.
- THIEL. — De parasitologie van toxoplasmosis. *Ned. Tsch. Geneesk.*, 92, 1666, 1948.
- The transmission of toxoplasmosis and the role of *Calliphora-erythrocephala* Meig. *Docum. Neerl. indon. morb. trop.*, 1, 264-269, 1949.
- THIERS, COUDERT, ROMAGNY, GARIN. — Deux observations posant le problème d'une localisation synoviale de l'infection toxoplasmique. *Rev. du Rhumatisme*, 18, oct. 1951.
- THIERS, ROMAGNY. — Mongolisme chez une enfant atteinte de toxoplasmose. *Lyon Médical*, 35, 145-151, 1951.
- TODD, WOLBACH. — Parasitic protozoa from the Gambia. *J.M. Research*, 21, 195-218, 1912.
- TOLENTINO, RASSI. — Risultati dell' intradermoreazione alla toxoplasmina in varie età e in relazione ai test sierologici. *G. Mal. Infett. Parassit.*, 2, 405-407, 1950.
- TORRES. — Morphologie d'un nouveau parasite de l'homme : Encephalitozoon Chagasi, observé dans un cas de méningo-encéphalomyélite congénitale avec myosite et myocardite. *C.R. Soc. Biol.*, 97, 1787-1790, 1927.
- Affinités de l'encéphalotizoon chagasi, agent étiologique d'une méningo-encéphalomyélite congénitale avec myocardite et myosite chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.*, 97, 1797-1799, 1927.

- Sur une nouvelle maladie de l'homme caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire très proche du toxoplasma et de l'encéphalitozoon dans le tissu musculaire cardiaque, des muscles squelettiques, le tissu celluleux sous-cutané et le tissu nerveux. *C.R. Soc. Biol.*, 97, 1778-1781, 1927.
- TRANSMONTANO PELOURO. — Toxoplasmosis. *Repos. Trab. Lab. Cantra. Path. Vet.*, 5, 241, 1943.
- VERLINDE, MASTENIEKS. — Een geval van hydrocephalus in verband met toxoplasmose bij een kat. *M Schr. Kindergeneesk.*, 17, 360-365, 1950.
- Repeated isolation of toxoplasma from the cerebrospinal fluid and from the blood and the antibody response in four cases of congenital toxoplasmosis. *Antonie van Leeuwenhoek*, 16, 366-372, 1950.
- VERLINDE, MASTENIEKS. — Toxoplasmosis in Nederland. *Ned Tsch. Geneesk.*, 95, 2050-2059, 1951.
- VERLINDE, MASTENIEKS, BAKMAN, COPPER. — Clinische, parasitologische en Serologische waarnemingen in het beloop van congenitale toxoplasmosis. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.*, 94, 2746-2754, 1950.
- VERMEIL, MAURIN. — Toxoplasmose et chorioméningite lymphositaire chez la souris. *Ann. de Parasitologie*, 28, 5-13, 1953.
- VIELLER, VIVELL. — Ueber die Klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das Toxoplasma Gondii mit dem Sabin-Feldmanschen Farb Test. *Zschr. Kinderh.*, 71, 42-60, 1952.
- VIVELL. — Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Sabin-Feldmanschen Farbttest auf Toxoplasmose und dem Toxoplasminhauttest Zugleich ein Beitrag zur Spezifität und zur Bewertung des Sabin-Feldmantest. *Zschr. Kinderh.*, 70, 271-281, 1952.
- VIVELL, BUHN. — Ueber eine Toxoplasmoseepidemie in einem Tierstall mit kleinen laboratoriumstiern. *Zeitschr. Hyg. Infant. Krankh.*, 135, 298-307, 1952.
- VOS. — Encephalitis toxoplasmatica. *Ned. Tidjschr. V. Geneesk.*, 85, 2401-2408, 1941.
- WAHLGREN. — Toxoplasmosens patologiska anatomi. *Nordisk. Med.*, 45, 349-352, 1951.
- WALENZ. — Beitrag zur Toxoplasmose-Infektion beim Menschen. *Berl. Med. Z.*, 1, 600-663, 1950.
- WALENZ, WESPHAL. — Toxoplasmose bei Kindern. *Monatsschr. F. Kinderheilkunde*, 98, 329-336, 1950.
- WALLGREN. — Deux maladies nouvelles : toxoplasmose et maladie fibrokystique du pancréas. *Arch. Franç. Péd.*, 51, 1, 1948.
- Bemerkungen zum Problem der Toxoplasmose sowie der Viruskrankheiten bei Schwangeren und ihren Einfluss auf den Fötus. *Ann. Paediatr.*, 171, 284-285, 1948.
- WALSH. — Symposium : Toxoplasmosis. *Trans. Am. Acad. Ophth. Otol.*, 54, 177-182, 1950.

- WARREN, RUSS. — Cultivation of toxoplasma in embryonated egg. An antigen derived from chorioallantoic membrane. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 67, 85-89, 1948.
- WARREN, SABIN. — The complement fixation reaction in toxoplasmic infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 51, 11-14, 1942.
- Effect of certain antiprotozoal drugs on toxoplasmosis infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 51, 5-18, 1942.
- WEINMAN. — Human toxoplasma. *Puerto Rico J. Pub. Health. and Trop. Med.*, 20, 125-161, 1944.
- Chronic toxoplasmosis. *J. Inf. Dis.*, 73, 85-92, 1943.
- Toxoplasma and toxoplasmosis. *Ann. Rev. Microb.*, 2, 281-298, 1952.
- WEINMAN, BERNE. — Therapeutic cure of acute experimental toxoplasmosis in animals. *J.A.M.A.*, 124, 6-8, 1944.
- WEINMAN, KLATCHKO. — Description of toxin in Toxoplasmosis. *Yale Journ. Biol. Med.*, 22, 323, 1950.
- WENYON. — « Hemogrégarines » in Man, with on Some other supposed Parasites. *Trop. Dis. Bull.*, 20, 527, 1923.
- WERTHEMANN. — Zur Pathologischen Anatomie der Toxoplasmose. *Schweiz. Ztschr. FG. Path. U. Bak.*, 11, 283-285, 1948.
- Auswirkungen mütterlicher Infektionem auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolem und Toxoplasmose. *Ann. Peadiatrici*, 171, 187-218, 1948.
- WESTPHAL. — Das Vorkommen von Toxoplasmose in Deutschland und ihre Behandlungsmöglichkeit mit Aureomycin. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit*, 1, 526-532, 1950.
- Ein neue Toxoplasmose-Komplement-bindungs reaction. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit*, 3, 191-204, 1951.
- WESTPHAL, BAUER. — Weitere Untersuchungen und Betrachtungen Westpall. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit*, 3, 326-338, zur Toxoplasmose Komplementbindungsreaktion nach Westpall. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit*, 3, 326-338, 1952.
- WESTPHAL, FINKE. — Der Hund als epidemiologischer Faktor der Toxoplasmose des Menschen. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit*, 2, 236-239, 1950.
- WESTPHAL, KNUTTGEN. — Zur Spezifität der Toxoplasmose-Reaktion nach Sabin-Feldman. *Med. Mtschr.*, 4, 196-199, 1950.
- WESTPHAL, MUHLPFORDT. — Untersuchungen über Wesen und Fehlerquellen des Toxoplasmose-Serofarbtstes nach Sabin und Feldman. *Ztschr. F. Hyg. und Inf. Krankheit*, 131, 423-434, 1950.
- WESTPHAL, PALM. — Fehlerquellen des direkten Parasitennachweises bei toxoplasmmainfektionen. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit.*, 3, 486-492, 1952.
- Latente toxoplasmmainfektion im Tinversuch als diagnostisches hilfsmittel, 4, 322-339, 1953.
- WESTPHAL, SCHULTZ. — Fruchttod bei Toxoplasmose. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 75, 1431-1432, 1950.

- Die linische Bewertung der Titer beim Sabin-Feldman Serofarbstest auf toxoplasmose. *Ztschr. F.D. Ges. Innere Med. Med. U. Grenzgebiete*, 5, 761-765, 1950.
- WEYER. — Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Übertragung von *Toxoplasma Gondii* durch Arthropoden. *Ztschr. F. Tropenmed. U. Parasit*, 3, 65-71, 1951.
- WICKHAM, CARNE. — Toxoplasmosis in Domestic Animals in Australian. *Australian Vet. J.*, 26, 1-3, 1950.
- WIESMANN. — Die serologie der toxoplasmose. Sitzg. Arbeitsgemeinschaft Z. Erforschung d. Anthropozoonosen, Berne, 31-1-1953.
- WIESMANN, BRUNNER. — Zur toxoplasmose in der Schweiz. *Schweiz. Z. Path. Bakt.*, 15, 418-426, 1952.
- WIKTOR. — Toxoplasmose animale. Sur une épidémie des lapins et des pigeons à Stanleyville, Congo Belge. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 30, 97-107, 1950.
- WILDER. — Toxoplasma Chorioretinitis in Adults. A preliminary Study of 14 cases diagnosed by microscopix examination. *Arch. Ophthalmology*, 47, 425, 1952.
- Toxoplasma chorioretinitis in adults. *Arch. of Opht.*, 48, 127-136, 1952.
- WILDFUHR. — Ueber den Erregernachweis und die serologischen Reaktionen beim Toxoplasmose. *Ztschr. F. Arztl. Fortbildung*, 45, 644-646, 1951.
- WILDFUHR, HUDEMANN. — Ueber den Erregernachweis bei toxoplasmose durch tierversuch und das serologische verhalten Verschiedener toxoplasmastämme. *Zentralbl. Bakt.*, 1, 159, 115-130, 1952.
- WINSSER. — Die serologische Untersuchungsmethode bei Toxoplasmosis mit Hilfe des « Rabbit skin test ». *Ann. Paed.*, 171, 219, 1948.
- WINSSER, MAKSTENIEKS. — Newer diagnosis procedures in toxoplasmosis. Antonie van Leeuwenhoek. *J. Microbiol. et Sérol.*, 15, 118-128, 1949.
- WINSSER, VERLINDE, VAN THIEL, DAVEL, VAN DER ELST. — Isolation of Toxoplasma from Cerebrospinal Fluid of a living Infant in Holland. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 67, 292-294, 1948.
- WOLF, COWEN. — Granulomatous encephalomyelitis due to an Encephalitozoon. A new protozoan disease of man. *Bull. Neurol. Inst. N.Y.*, 6, 306-371, 1937.
- WOLF, COWEN, PAIGE. — Toxoplasmic encephalomyelitis. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a Protozoon. *Am. J. Path.*, 15, 657-694, 1939.
- Fetal encephalomyelitis. Prenatal inception of infantile toxoplasmosis. *Science*, 93, 548-549, 1941.
- WOLF, COWEN, PLUVINAGE. — L'encéphalomyélite à toxoplasme. *Rev. Neurol.*, 81, 262-275, 1949.
- WOLFSON. — Experimental Transmission of Toxoplasma in canaries. *J. of Parasitol.*, 23, 553, 1937.

- WOOD F.-D., WOOD S.-F. — Occurrence of haematozoa in some California birds and mammals. *J. Parasitol.*, 23, 197, 1937.
- YAKIMOFF. — La toxoplasmose des poissons. *Zbl. Bakteriол.*, 101, 217, 1927.
- YAKIMOFF, KOHL-YAKIMOFF. — Un cas de Toxoplasmose canine en Allemagne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 4, 617-619, 1911.
- ZEIPEL, LINDER. — Toxoplasmosis. A serological Investigation with Dye Test. *Act. Path. Microb. Scand.*, 29, 229-238, 1951.
- ZILLIACUS, WIST. — Human toxoplasmosis. An account of forty-five cases proved to possess antibodies in the serum specific for toxoplasma. *Ann. Chir. Gyn. Fenniae.*, 38, 622-629, 1949.
- ZUELZER. — Infantile toxoplasmosis. With a report of three new cases, including two in which the patients were identical twins. *Arch. Path.*, 38, 1-19, 1944.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
Première partie : Epidémiologie	
<i>Chapitre premier.</i> — Le Toxoplasme. Considérations générales générales sur la Toxoplasmose humaine	17
Le Toxoplasme	17
La toxoplasmose humaine	21
<i>Chapitre II.</i> — Les moyens biologiques de diagnostic et d'enquête	29
Recherche du parasite dans les tissus et les liquides humoraux	30
L'inoculation aux animaux de laboratoire	33
Les tests sérologiques et leurs limites	37
Le Test de Neutralisation	37
Le Test Tinctorial	39
La Réaction de Fixation du Complément	44
L'intra-dermo-réaction	48
<i>Chapitre III.</i> — Epidémiologie de la Toxoplasmose	51
Le réservoir biologique animal	51
Le problème de la transmission de la Toxoplasmose	60
Transmission d'un individu à un autre	60
Transmission de la mère à l'enfant	65
Appendice. La Toxoplasmose latente	70

Deuxième partie : Enquête sérologique

<i>Chapitre premier.</i> — Objet et méthode de l'enquête	75
<i>Chapitre II.</i> — Enquête systématique	81
Groupe témoin	81
Service de neurologie et de psychiatrie adultes	82
Service de psychiatrie infantile	82
Service de maternité	83
<i>Chapitre III.</i> — Confrontations cliniques	91
Maladies congénitales	91
Maladies acquises	100
CONCLUSIONS	123
BIBLIOGRAPHIE	127

